

Diagnostische und Klinische Relevanz der Ultraschallkontrastmittel der neuesten Generation (Sonovue) und der Mikrovaskularisationsbildgebung in der Diskriminierung von Lymphknotenveränderungen des Kopf-Hals-Bereiches

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Maria Mahlendorf
geboren am 25.12.1980 in Ilmenau**

Gutachter

- 1. PD Dr. med. habil. Ansgar Malich, Südharzkrankenhaus Nordhausen**
- 2. PD Dr. med. habil. Joachim Böttcher, SRH Waldklinikum Gera**
- 3. Prof. Dr. Dr. Peter Hyckel, Universitätsklinikum Jena**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.01.2009

Für Monsieur Ibrahim

Zusammenfassung

In der Literatur werden viele Zeichen zur Diskriminierung maligner Lymphknoten diskutiert. Die vorliegende Studie gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der ultraschallgestützten Lymphknotendiagnostik.

Es wurden im Zeitraum von 2002 bis 2003 im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Jena insgesamt 52 suspekte Lymphknoten von 13 Frauen und 28 Männern im Alter von 18 bis 93 Jahren untersucht.

Methodik: Mithilfe eines Philips HDI 5000-Ultraschallgerätes wurden die Lymphknoten hinsichtlich der B-Mode-Zeichen: S:L-Index, Vorhandensein von Hiluszeichen, Verbackungen, Verkalkungen, Homogenität/Echogenität, intranodale Nekrosen, Abgrenzbarkeit zur Umgebung und Weichteilödem untersucht. Zusätzlich erfolgte die Untersuchung der Perfusionsmuster der Lymphknoten auf der Grundlage des Perfusionsmodells von Tschammler et al. ohne und mit Kontrastmittel (Sonovue). RI, PI, EDV und PSV wurden ebenfalls vor und nach Kontrastmitteldgabe (Sonovue) gemessen. Es erfolgte zusätzlich das Microvascular Imaging.

Ergebnisse: Zur Berechnung der Ergebnisse wurde SPSS 11.0 verwendet. Der Cut off beim S:L-Index für Malignität wurde nach ROC-Analyse mit $> 0,48$ festgelegt. Als statistisch signifikant für Malignität bei den B-Mode-Zeichen erwies sich das Vorhandensein von Verbackungen und intranodalen Nekrosen. Als statistisch signifikant für Benignität erwies sich das Vorhandensein eines Hiluszeichens.

Bei den Perfusionsmustern wurde die statistische Signifikanz für die Muster Typ 1 nach Tschammler (rein hiläre Perfusion) für Benignität und Typ 8 nach Tschammler (periphere, kapsuläre Perfusion) für Malignität nachgewiesen. Die Gabe von Kontrastmittel erbrachte hierbei keine weitere diagnostische Hilfe in der Diskriminierung der Lymphknoten. Infolge Aliasing waren weniger Lymphknoten im power mode nach Kontrastmitteldgabe analysierbar.

Ein hoher PI (ROC-Analyse: $> 1,12$) und ein hoher RI (ROC-Analyse: $> 0,65$) sind als Hinweis für Malignität zu sehen. Bezüglich der Beurteilung von EDV und PSV konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

Schlussfolgerung: Verbackungen, intranodale Nekrosen und ein S:L-Index $> 0,48$ sind reliable Zeichen für Malignität. Das Vorhandensein eines Hiluszeichens ist ein spezifisches Zeichen für Benignität der untersuchten suspekten Lymphknoten.

Eine Lymphknotenperfusion vom Typ 1 (rein hiläre Perfusion) kann als Zeichen für Benignität und eine Perfusion vom Typ 8 (periphere, kapsuläre Perfusion) als Zeichen für Malignität angesehen werden. Die Bestimmung von RI und PI kann Hinweise zur Dignität der unklaren Lymphknotenveränderungen geben, sind jedoch nur im Kontext mit den B-Mode-Zeichen und der Perfusion des Lymphknotens zu beurteilen. PSV und EDV erbrachten in der vorliegenden Studie keine zusätzlichen Hinweise auf die Diskriminierung von Lymphknotenveränderungen. Die Verwendung des Microvascular Imaging ergab eine sehr schwierige Differenzierbarkeit der Flussmuster und hohe Anfälligkeit für störende Artefakte.

Die B-Mode-Zeichen sollten mit den Perfusionsmustern und Widerstandsindices kombiniert werden, um zu einem aussagekräftigen diagnostischen Ergebnis zu gelangen. Der Einsatz von Kontrastmittel sollte jeweils abgewogen werden und erst erfolgen, wenn nativ keine Perfusion darstellbar ist. Das Untersuchungsverfahren Microvascular Imaging hat keine diagnostische Relevanz. Eine wesentliche limitierende Größe der Arbeit stellt die Anzahl der untersuchten Lymphknoten dar, die bedingt ist durch die Kontraindikationen der Ultraschallkontrastmittel einerseits und die Limitationen der Anwendung verschiedener Lymphknoten nach Kontrastmittelgabe während einer Untersuchung andererseits.

Abkürzungsverzeichnis

LK	Lymphknoten
MTS	Metastase
KM	Kontrastmittel
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PPV	positive predictive value
NPV	negative predictive value
MKG	Mund-Kiefer-Geschichtschirurgie
HNO	Hals-Nasen-Ohren
EDV	end diastolic velocity
PSV	peak systolic velocity
RI	Resistenzindex nach Pourcelot
PI	Pulsatilitätsindex nach Gosling
TAV	mittlere Geschwindigkeit (time averaged)
v mean	minimale Geschwindigkeit
v max.	maximale Geschwindigkeit
PE	Präparatentnahme
Z. n.	Zustand nach
USPIO	ultra small super paramagnetic iron oxide

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Inhaltsverzeichnis	6
1 Einleitung	10
1.1 Bedeutung der Dignität von Lymphknoten	10
1.2 Morphologischer Aufbau eines Lymphknotens.....	11
1.3 Ursachen von Lymphknotenschwellungen.....	11
1.4 Metastasierung von Lymphknoten	12
1.5 Physikalische Grundlagen der Dopplersonographie	13
1.6 Sonographisches Erscheinungsbild von gesunden bzw. reaktiven LK im Kopf-Hals-Bereich	177
1.6.1 Größe	177
1.6.2 Form.....	188
1.6.3 Hiluszeichen.....	188
1.6.4 Vaskularisation.....	199
1.7 Sonographisches Erscheinungsbild maligner Lymphknoten	200
1.7.1 Größe	200
1.7.2 Form - S:L-Index	211
1.7.3 Echogenes Hiluszeichen	222
1.7.4 Kalzifikationen	222
1.7.5 Intranodale Nekrosen	233
1.7.6 Verbackungen	233
1.7.7 Gefäßmuster/Flussparameter - EDV; PSV; RI; PI.....	244
1.7.8 Weitere B-Bild-Zeichen	255
1.8 Möglichkeiten der derzeitigen Diagnostik.....	266
1.8.1 Durchführung der palpatorischen Untersuchung von oberflächlichen Lymphknoten.....	266
1.8.2 Computertomographie	277
1.8.3 Magnetresonanztomographie.....	288

1.9	Weiterentwicklung in der radiologischen Diagnostik	29
1.9.1	Positronen-Emissionstomographie (PET)	29
1.9.2	Nuklearmedizinische Diagnostik Lymphabstromszintigraphie	29
1.9.3	Elektrische Impedanz-Messung	300
1.9.4	Rolle von Kontrastmittel in der Ultraschalldiagnostik.....	300
1.9.5	Microvascular Imaging	322
2	Fragestellung der Arbeit.....	333
3	Methoden	344
3.1	Studiendesign	344
3.2	Kontrastmittel	39
4	Ergebnisse	400
4.1	Größe der Lymphknoten	400
4.2	S:L-Index.....	400
4.3	Lymphknotenmorphologie im B-Bild der Sonographie	411
4.3.1	Homogenität - Echogenität.....	411
4.3.2	Verkalkung	411
4.3.3	Nekrose.....	422
4.3.4	Hilusbildung.....	433
4.3.5	Verbackungen	433
4.3.6	Abgrenzbarkeit zur Umgebung.....	444
4.3.7	Weichteilödem.....	455
4.4	Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler vor und nach Kontrastmittelgabe im color mode sowie im power mode	455
4.4.1	Verteilung Perfusionsmuster nach Tschammler im color doppler mode vor Kontrastmittelgabe	455
4.4.2	Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler im power doppler mode vor Kontrastmittelgabe	466
4.4.3	Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler im color doppler mode nach Kontrastmittelgabe.....	477
4.4.4	Verteilung der Perfusionsmuster im power doppler mode nach Kontrastmittelgabe	488

4.5	Ausgewählte Perfusionsmuster nach Tschammler vor und nach Kontrastmittelgabe im color doppler und power doppler mode.....	48
4.5.1	Zusammenhang der Dignität mit dem hilären Flussmuster (Typ 1 nach Tschammler) ermittelt über color doppler und power doppler mode vor und nach Kontrastmittelsubstitution.....	48
4.5.2	Zusammenhang der Dignität mit dem peripheren Flussmuster (Typ 8 nach Tschammler) ermittelt über color doppler und power doppler mode vor und nach Kontrastmittelsubstitution.....	511
4.6	Zusammenhang der Dignität der Widerstandsindices RI und PI sowie der Flussgeschwindigkeiten PSV und EDV ermittelt vor und nach Kontrast- mittelsubstitution.....	555
4.6.1	RI vor Kontrastmittelgabe	555
4.6.2	RI nach Kontrastmittelgabe	566
4.6.3	PI vor Kontrastmittelgabe	57
4.6.4	PI nach Kontrastmittelgabe	58
4.6.5	EDV vor Kontrastmittelgabe	59
4.6.6	EDV nach Kontrastmittelgabe	60
4.6.7	PSV vor Kontrastmittelgabe	61
4.6.8	PSV nach Kontrastmittelgabe	62
4.7	Microvascular Imaging	63
5	Diskussion.....	64
5.1	Limitationen des CT und MRT bei der Diagnostik von Lymphknoten- metastasen.....	64
5.2	Methodik: Patientenanzahl/Gerätetechnik (Frequenz)/Setting/Statistik.....	65
5.3	Sonographische B-Bild-Kriterien	66
5.3.1	S:L-Index.....	66
5.3.2	B-Bild-Morphologie und Homogenität - Echogenität	67
5.3.3	B-Bild-Morphologie und Verkalkung.....	699
5.3.4	B-Bild-Morphologie und Nekrose	69
5.3.5	B-Bild-Morphologie und Hilusbildung	70
5.3.6	B-Bild-Morphologie und Verbackungen.....	71
5.3.7	B-Bild-Morphologie und Abgrenzbarkeit zur Umgebung	722
5.3.8	B-Bild-Morphologie und Weichteilödem	733

5.4	Perfusionsmuster, Widerstandsindices und Flussgeschwindigkeiten vor und nach Kontrastmittelgabe.....	733
5.4.1	Perfusionsmuster im color doppler mode und power mode vor und nach Kontrastmittelgabe	73
5.4.2	Widerstandsindices RI/PI vor und nach Kontrastmittelgabe.....	766
5.4.3	Perfusionsgeschwindigkeiten EDV/PSV vor und nach Kontrastmittelgabe ..	777
5.5	Microvascular Imaging	788
5.6	Limitationen der Studie	788
6	Schlussfolgerung.....	881
7	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	822
8	Anhang.....	988
8.1	Tabellarischer Lebenslauf	988
8.2	Danksagung	98
8.3	Ehrenwörtliche Erklärung	999
8.4	Untersuchungsbogen	100

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Dignität von Lymphknoten

LK, Thymus und Milz gehören neben dem Knochenmark zu den wesentlichen Organen des lymphatischen Systems. Im Rahmen der zellulären und humeralen immunologischen Abwehr von Infektionserregern, Fremd- oder Selbstantigenen kommt es zu reaktiven, d. h. entzündlichen Veränderungen in verschiedenen Kompartimenten des LK, zu den Lymphadenitiden.

Die klinisch wichtigsten Erkrankungen stellen autonome morphologische Proliferationen lymphatischer Zellen, die malignen Lymphome und die lymphogene Metastasierung dar. Die lymphogene Metastasierung ist durch Tumorausbreitung über die Lymphwege mit Tumorwachstum in den LK (LK-MTS) und/oder in den Lymphbahnen (Lymphangiosis carcinomatosa) charakterisiert. Die an der Tumorfront abgelösten Tumorzellen können mit dem Lymphstrom durch spaltförmige Öffnungen in die Lymphkapillaren gelangen und werden dann in die regionären Lymphknoten verschleppt. In den LK führt das Tumorwachstum zunächst zu einer Verdrängung und Infiltration des lymphatischen Gewebes und schließlich zu einer tumorösen Vergrößerung der LK-MTS.

Im Laufe der Tumorerkrankung können mehrere Lymphknotenstationen hintereinander befallen werden. Es können aber auch LK-Stationen übersprungen werden. Schließlich münden die Tumorzellen über den Ductus thoracicus zunächst in den kleinen Blutkreislauf. Ein Sonderfall ist die Lymphangiosis carcinomatosa. Hier werden die Tumorzellen in den Lymphgefäßen arretiert und wachsen dort weiter.

Die lymphogene Metastasierung ist von besonderer klinischer Bedeutung, da selbst kleine Karzinome häufig LKS-MTS aufweisen. Hieraus ergeben sich wichtige Konsequenzen für die nachfolgende Therapiekonzeption (Böcker, Denk, Heitz 2001).

Die Zuordnung pathologischer LK wird jedoch dadurch erschwert, dass bei einem Malignom regional vergrößerte und suspekta LK nicht zwangsläufig mit malignen Zellen filialisiert und damit infiltriert sein müssen (Koch et al. 1989).

1.2 Morphologischer Aufbau eines Lymphknotens

Der LK besteht aus der B-Zone mit den Primär- und Sekundärfollikeln, der T-Zone (= Parakortikalzone), der Interfollikulärzone und der Pulpa.

Die lymphatischen Zellen gelangen über afferente Lymphbahnen oder über epitheloide Venolen aus dem Blut in den LK. Die epitheloiden Venolen sind mit besonderen Adhäsionsmolekülen ausgestattet, die mit den Homingrezeptoren auf der Oberfläche der Lymphozyten interagieren. Über derartige spezifische Moleküle findet die zielgerichtete Besiedlung der einzelnen Organe (Homing) durch Lymphozyten und die Lymphozytenrezirkulation statt. Nach ihrer Einschleusung treten die lymphatischen Zellen mit den Sinuswandzellen in Kontakt. Diese bilden innerhalb der Sinus ein dichtes Geflecht endothelartiger Zellen, über die auch eine Einwanderung immunakzesorischer Vorläuferzellen (follikuläre dendritische Zellen, FDS) in den LK stattfindet. Die lymphatischen Zellen verlassen den LK über efferente Bahnen aus der LK-Pulpa und gelangen schließlich in den Ductus thoracicus und weiter in das venöse Blut.

Bei einer reaktiven (entzündlichen) LK-Vergrößerung entstehen durch die Aktivierung verschiedener exogener und endogener Noxen eine qualitative Veränderung der einzelnen Kompartimente und damit Unterschiede in der zellulären Zusammensetzung. Histopathologisch entsteht eine follikuläre Hyperplasie und eine Randsinushistiozytose, wobei die LK-Struktur erhalten bleibt (Böcker, Denk, Heitz 2001).

1.3 Ursachen von Lymphknotenschwellungen

Die Lymphadenitis kann nach ihrem zeitlichen Verlauf und der Art der zellulären Infiltration in eine akute und eine chronische Form unterteilt werden. Akute nichteitrige Lymphadenitiden treten zum Beispiel im Rahmen einer Infektion mit *Yersinia enterocolica*, bei Salmonellen- oder Listerieninfektionen auf. Dagegen sind bakterielle Infektionen v. a. durch Staphylo- und Streptokokken als häufige Ursache einer eitrigen Lymphadenitis anzusehen (Böcker, Denk, Heitz 2001). So können z. B. Infektionen der Zähne oder Tonsillen zu einer zervikalen Lymphadenitis führen. Die chronische unspezifische Lymphadenitis ist die häufigste Form der reaktiven Lymphknotenvergrößerung. Auch der Befall mit dem Epstein-Barr- oder dem Cytomegalievirus führt in den meisten Fällen zu einer Schwellung der Lymphknoten. Grundsätzlich können Follikel, parakortikale T-Zone und Pulpa gemeinsam oder getrennt reagieren.

Ein unmittelbarer Rückschluss auf die Genese kann dabei jedoch nicht gezogen werden. Die Art der vorherrschenden Reaktion erlaubt allenfalls einen indirekten Hinweis auf ein mögliches induzierendes Agens. Es existieren jedoch verschiedene Formen der chronischen Lymphadenitis, die aufgrund ihres morphologischen Bildes einer definierten Krankheitsentität zuzuordnen sind oder deren Ätiologie zumindest vermutet werden kann. Dazu gehören die granulomatöse (z. B. Toxoplasmose, Sarkoidose, Tuberkulose, BCG-Impfung, M. Crohn), die retikulozytär-abszedierende (z. B. Mykosen, Katzenkratzkrankheit, Yersinia tuberculosis-Infektion, Lymphogranuloma inguinale) und die histiozytär-nekrotisierende Lymphadenitis (Böcker, Denk, Heitz 2001).

1.4 Metastasierung von Lymphknoten

Beim Befall des LK durch maligne Zellen erfolgt die Invasion von peripher über kortikale Lymphgefäße nach zentralwärts und zerstört später den Hilus des LK, so dass im Anfangsstadium des LK-Befalls keine wesentlichen morphologischen Veränderungen im Vergleich zum reaktiven LK festzustellen sind (Steinkamp et al. 1993).

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit auf ein Patientenkollektiv mit Tumoren im MKG- und HNO-Bereich zurückgegriffen. Plattenepithelkarzinome sind die häufigsten bösartigen Tumore in diesem Bereich. Rauchen und erhöhter Alkoholkonsum spielen ätiologisch eine große Rolle. Es besteht zudem ein Zusammenhang mit meist beruflich bedingten chronischen Reizungen durch chemische Substanzen wie z. B. Arsen, Chrom oder Nickel. Mikroskopisch sind Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle mäßig bis gut differenziert und wachsen verzweigend infiltrativ. Es existieren jedoch auch entdifferenzierte Karzinome. Kehlkopfkarzinome führen durch das exophytische Wachstum zu Ulzerationen und Zerstörung der umgebenden Kehlkopfstrukturen. Die Metastasierung erfolgt zunächst in die lokalen LK, Fernmetastasen treten erst in fortgeschrittenen Tumorstadien auf. Aufgrund dessen stellt die exakte Differenzierung von malignen und benignen LK-Vergrößerungen für den behandelnden Arzt den entscheidenden Ansatzpunkt dar, um eine optimale Therapie und Therapieplanung zu erreichen. Palliation, Remission, Heilung und Prognose maligner Erkrankungen sind von der frühestmöglichen Erkennung einer malignen Veränderung in den LK-Stationen abhängig. Patienten mit LK-MTS haben ein signifikant kürzeres Überleben und eine höhere Mortalität (Böcker, Denk, Heitz 2001).

Bei Patienten mit HNO-Malignomen sinkt die Überlebensrate im Falle einer LK-Metastasierung um die Hälfte im Vergleich zu den Patienten ohne regionale Metastasierung (Som et al. 1987). Bei örtlich begrenzten Tumoren (ca. 55 % der Fälle) können bis zu 2/3 durch lokoregionäre Maßnahmen wie z. B. Operation und Strahlentherapie geheilt werden. Dagegen ist bei ca. 45 % mit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren eine Heilung nur für kurze Zeit oder gar nicht möglich.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass über 60 % der Tumorkranken indirekt an den Folgen von LK-Metastasen sterben. Die verspätete Entdeckung von Metastasen führt zu einer schlechteren Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit und vor allem der Lebensqualität in der noch verbleibenden Zeit des Patienten. Die Existenz von LK-Metastasen spielt damit neben dem Alter des Patienten, Größe und Lokalisation des Primärs sowie der histologischen Diagnose die entscheidende Rolle in der Prognose. Somit kann die frühzeitige Entdeckung lokoregionärer LK-Metastasen die Lebensquantität verlängern und durch frühzeitiges therapeutisches Eingreifen die Lebensqualität entscheidend verbessern oder bewahren.

Gerade bei der Betreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen hat die Ultraschalluntersuchung zu einer deutlichen Steigerung der Sensitivität bei der Erfassung der lokoregionären Lymphabflussgebiete gegenüber der palpatorischen Untersuchung prä- wie posttherapeutisch geführt (Chang et al. 1994, Issing et al. 1999, Maurer et al. 1997).

1.5 Physikalische Grundlagen der Dopplersonographie

Die physikalische Grundlage für die Dopplersonographie liegt in der Frequenzverschiebung der sich bewegenden zellulären Bestandteile des Blutes. Der Dopplereffekt ist nach dem Physiker Christian Johann Doppler benannt (1803-1853), der festgestellt hat, dass das Licht von sich auf die Erde zubewegenden Sternen eine Blauverschiebung (kürzere Wellenlänge) erfährt, wohingegen beim Licht von Sternen, die sich von der Erde fortbewegen, eine Rotverschiebung (größere Wellenlänge) zu beobachten ist (Foley 1991, Kaps 1994, Mann 1997, Widder 1991). Die Veränderung einer von einer Schallwelle ausgesendeten Frequenz lässt sich medizinisch nutzen. In den Blutgefäßen sind die zellulären Bestandteile die „Informationsträger“, die sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit bewegen.

Von einem stationären Schallkopf wird ein Schallsignal einer bestimmten Frequenz emittiert und von den sich bewegenden zellulären Blutbestandteilen z. T. zum Schallkopf reflektiert. Dabei erfährt die Sendefrequenz f bei der Reflektion eine geringfügige Frequenzänderung, die u. a. von der Fließgeschwindigkeit des reflektierenden Agens abhängt. Die Größe der Frequenzverschiebung (Dopplershift, Dopplerfrequenz) liegt um den Faktor 100-1000 niedriger als die Echos, die zur Entstehung eines B-Mode-Bildes führen. Neben der Flussgeschwindigkeit v , der Ultraschallsendefrequenz f , der Schallgeschwindigkeit c (im Mittel 1540 m/s) hängt die Frequenzverschiebung Δf noch ganz entscheidend vom Einstrahlwinkel θ ab. Dabei entsteht folgender mathematischer Zusammenhang:

$$\Delta f = \frac{f}{c} \times v \cos(\theta)$$

Bei einem Winkel von 90° ($\cos 90^\circ = 0$) lässt sich somit scheinbar kein Blutfluss registrieren. Dies ist bei der Untersuchung unbedingt zu berücksichtigen und z. B. durch entsprechend schräge Vorlaufstrecken auszugleichen, um einen möglichst idealen Einstrahlwinkel nahe 0° ($\cos 0^\circ = 1$) zu erreichen. Der Messfehler der Strömungsgeschwindigkeit hängt ebenfalls vom Einfallswinkel ab. Während bei paralleler Ankopplung (Einstrahlwinkel = 0°) praktisch kein Messfehler vorliegt, macht er bei 80° bei einem Winkelfehler von ± 3 annähernd 30 % aus, da hier bereits minimale Änderung der Winkelkorrektur erhebliche Änderungen der Flussgeschwindigkeiten bedeuten (Foley et al. 1991, Kaps et al. 1994).

Es existieren zwei Dopplerverfahren zur Messung von Blutflussgeschwindigkeiten, die sich in der Art der Befunddarstellung unterscheiden: spektraler Doppler und Farbdoppler. Beim spektralen Doppler wird das Gefäß von einem Einzelstrahl getroffen und daher die Flussgeschwindigkeit nur in diesem Bereich gemessen. Die dabei registrierten Geschwindigkeiten (im Gefäß herrscht keine einheitliche Fließgeschwindigkeit) werden nach ihrer Häufigkeit über die Zeit in einer spektralen Kurve dargestellt. Es werden zwei spektrale Dopplerverfahren unterschieden, die auch in der vorliegenden Arbeit Verwendung fanden: CW-Doppler (continuous wave) und PW-Doppler (pulsed wave). Im CW-Dopplerbetrieb erfolgt die Messung über eine Schallsonde mit je einem Sende- und einem Empfangselement kontinuierlich über die gesamte Tiefe des Schallstrahls, während beim PW-Dopplermodus nur Signale mit einer bestimmten über ein Messtor vorgegebenen Laufzeit spezifisch registriert und damit Flussgeschwindigkeiten ortsselektiv gemessen werden können.

Technisch wird dies durch einen Schallkopf mit nur einem Element verwirklicht, das Impulse in einer regelmäßigen Form aussendet und danach auf Empfang geschaltet wird (piezoelektrischer Schallwandler). Dagegen erleichtert der CW-Doppler das Auffinden durchbluteter Gefäße, gerade wenn bei einfacheren Geräten die Option einer anatomischen Orientierung über den B-Mode nicht gegeben ist. Ein weiterer Vorteil des CW-Dopplers liegt in der Registrierung hoher Flussgeschwindigkeiten (Widder 1991, Braun, Günther, Schwert 1996, Foley 1991). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Ultraschallwellen im Gewebe ($v = 1540 \text{ m/s}$) bestimmt in Abhängigkeit von der Untersuchungstiefe über die Laufzeit der Schallwellen vom Schallkopf in das Gewebe und zurück das kürzest mögliche Zeitintervall zwischen 2 Sendeimpulsen: Pulsrepetitionsfrequenz (PRF). Zur eindeutigen Zuordnung der Tiefe über eine Laufzeit T kann die PRF nicht höher als $1/T$ gewählt werden. Somit wird beim PW-Doppler die Möglichkeit zur Tiefenselektion durch die Mehrdeutigkeit bei der Auswertung schneller Flussgeschwindigkeiten beeinträchtigt, was beim Farbdoppler zum so genannten „Aliasing“ führt. Das heißt, dass bei Überschreitung der so genannten Nyquist-Frequenz höhere Geschwindigkeiten nicht mehr zugeordnet werden können und es zum Farbumschlag kommt.

Die in der medizinischen Anwendung benutzten Ultraschallfrequenzen führen bei normalen Flussgeschwindigkeiten zu Dopplerfrequenzen, die zwischen 50 und 15000 Hz und damit im hörbaren Bereich liegen, so dass mit entsprechender Erfahrung eine akustische Beurteilung des Signals (Arterie, Vene, Turbulenz) möglich ist (Fischer 1990, Marshall et al. 1984, Maurer 1997).

Neben der rein akustischen Auswertung des CW- und PW-Dopplers können die registrierten Flussgeschwindigkeiten als Kurve graphisch dargestellt werden. Da die Geschwindigkeit der einzelnen Erythrozyten nicht einheitlich ist (am Gefäßrand ist die Blutfließgeschwindigkeit langsamer als in der Mitte), kann ein ganzes Spektrum an verschiedenen Geschwindigkeiten bzw. Dopplerfrequenzen über die Zeitachse aufgezeichnet werden. Dabei stellt die Ordinate die Dopplerfrequenz bzw. die Geschwindigkeit dar, während die Abszisse die Zeitachse repräsentiert. Es wird über die Zeit der Verlauf der Geschwindigkeiten gemessen, der analog dem B-Mode entsprechend seiner Häufigkeiten in einer unterschiedlichen Helligkeit der „Punktwolke“ angezeigt wird. Bei bekanntem Einstrahlwinkel können folgende Parameter erfasst werden:

Systolische Maximalfrequenz (-geschwindigkeit v_{max} .)

Mittlere Frequenz (-geschwindigkeit v mean)

Früh-/enddiastolische Maximalfrequenz (-geschwindigkeit v min.) - PSV/EDV

In der Praxis ist die qualitative visuelle Beurteilung des Frequenz-Zeit-Spektrums verbreitet. Zur quantitativen Erfassung existieren verschiedene Parameter, von denen der Pulsatilitätsindex PI nach Gosling und der Resistenzindex nach Pourcelot die verbreitesten sind.

Sie sind folgendermaßen definiert:

$$PI = (v \text{ max.} - v \text{ min.}) / TAV \text{ mean}$$

$$RI = (v \text{ max.} - v \text{ min.}) / v \text{ max.}$$

Dabei bedeutet TAV mean die über die Zeit gemittelte (time averaged) mittlere Geschwindigkeit. Der Vorteil derartiger Indizes liegt in deren Unabhängigkeit von der Winkelkorrektur, da sich diese Einflüsse gegenseitig aufheben (Issing et al. 1999).

Die Kombination des spektralen Dopplerverfahrens mit der B-Bild-Sonographie wird als Duplexsonographie bezeichnet. Sie ermöglicht über die simultane zweidimensionale Darstellung des Schnittbildes mit Einblendung des Dopplerfensters eine anatomische Orientierung über das Ultraschallbild im B-Mode.

Bei der farbkodierten Dopplersonographie wird die Strömungsgeschwindigkeit über ein Messfenster farbig dargestellt und simultan den Gefäßstrukturen des B-Bildes überlagert (Foley 1994, Mann 1997). Üblicherweise wird ein Blutfluss hin zum Schallkopf rot und davon weg blau dargestellt. Die Geschwindigkeit der Strömung wird in einer unterschiedlichen Helligkeit der jeweiligen Farbe sichtbar gemacht, wobei hohe Geschwindigkeiten mit größerer Helligkeit angezeigt werden. Schwarz entspricht analog der Nulllinie beim spektralen Doppler einem fehlenden Fluss. Wie hier besteht auch beim Farbdoppler über die maximal mögliche Pulsrepetitionfrequenz eine Beschränkung bei der Darstellung hoher Strömungsgeschwindigkeiten. Bei Überschreitung der so genannten Nyquist-Frequenz können höhere Geschwindigkeiten nicht mehr zugeordnet werden und es kommt zum Farbumschlag (Aliasing, Alias-Phänomen). Um dieses Artefakt zu umgehen, sind folgende Maßnahmen denkbar: Erhöhung der Pulsrepetitionfrequenz, Verschieben der Nulllinie (base line shift), Einstellung der minimalen Tiefe, größerer Einstrahlwinkel, Wahl einer geringeren Sendefrequenz und Verkleinerung des „Farbfensters“.

Umgekehrt liegt das Problem beim Nachweis langsamer Flussgeschwindigkeiten, z. B. bei der Venendiagnostik oder zum Ausschluss von arteriellen Verschlüssen, in der Peripherie.

Hier muss das jeweilige Gerät auf seine maximale Empfindlichkeit eingestellt werden: Optimierung des Einstrahlwinkels mit Vorlaufstrecke, Erniedrigung der Pulsrepetitionsfrequenz, ausreichend breites Messfenster, Wahl einer höheren Sendefrequenz, Einstellung einer Skala höhere Genauigkeit („half scale“). Bei entsprechender Geräteeinstellung lassen sich in Abhängigkeit der eingesetzten Schallkopffrequenz Geschwindigkeiten von etwa 0,2 cm/s z. B. in Lymphknotengefäßen oder bis zu über 100 cm/s in der Aorta farbdopplersonographisch darstellen (Benzel et al. 1996, Chang et al. 1994, Issing et al. 1999, Leuwer et al. 1996, Schmelzeisen und Reimer 1991, Tschammler et al. 1991, Westhofen et al. 1994, Issing 1999).

1.6 Sonographisches Erscheinungsbild von gesunden bzw. reaktiven LK im Kopf-Hals-Bereich

Benigne LK sind mittels Ultraschall gut darstellbar. Es besteht kein geschlechts- oder nationalitätenspezifischer Unterschied. Mit fortschreitendem Alter nimmt jedoch die Anzahl der darstellbaren LK zu. Unauffällige LK finden sich gewöhnlich submandibulär (19-23 %), in der Parotisloge (15-16 %), in den oberen zervikalen Regionen (18-19 %), und im hinteren Halsdreieck (35-37 %). LK in anderen Regionen sind nach Untersuchungen von Ahuja und Ying als malignitätsverdächtig einzustufen (Ahuja und Ying 2000).

1.6.1 Größe

Die Größe der LK variiert je nach Lage, Alter und Geschlecht. LK in der oberen Halsregion scheinen insgesamt größer als LK in anderen Regionen zu sein. Ahuja und Ying versuchten dies als reaktive Vergrößerung zu erklären, da diese LK im Lymphabflussgebiet der Mundhöhle und Zähne liegen, wo häufiger entzündliche Prozesse ablaufen als im übrigen zervikalen Bereich. Benigne LK bei jungen Personen (20.-39. Lj.) werden insgesamt kleiner dargestellt als LK bei älteren Personen (> 40). Man versucht dies damit zu erklären, dass die intranodale Verfettung aufgrund degenerativer Prozesse mit dem Alter zunimmt. Zudem ist die Differenzierung von verfetteten LK und besonders der kleinen LK vom umgebenden Gewebe schwieriger (Ahuja und Ying 2003). Solbiati et al. und Hajek et al. legen das obere Limit des Querdurchmessers bei 5 mm fest (Solbiati et al. 1992, Hajek et al. 1986). Bruneton et al. und Ying et al. postulieren einen Querdurchmesser von 8 mm (Bruneton et al. 1994, Ying et al. 1996).

1.6.2 Form

In einigen Publikationen wird die Form der LK als nützliches Merkmal zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen LK genannt (Ying et al. 1999). Sie lässt sich über den S:L-Index ausdrücken. Dieser errechnet sich aus Quotient von Quer- zu Längsdurchmesser. Über den S:L-Index lässt sich die Lymphknotenform gut ausdrücken. Ein ovaler LK hat einen S:L-Index kleiner als 0,5. Dagegen ist ein S:L-Index von 0,5 oder größer kennzeichnend für runde pathologische LK. Der Cut off liegt bei 0,5 (Ying et al. 1999). LK mit einem S:L-Index kleiner als 0,5 werden in der Literatur gemeinhin als benigne klassifiziert, während maligne LK dazu neigen, eine runde Form auszubilden (Vasallo et al. 1992). Es ist jedoch anzumerken, dass sich nach Untersuchungen von Ying und Ahuja et al. die benignen LK in der submandibulären und Parotisregion auch rund darstellen können (Ahuja et al. 1995, Ying et al. 1999). Ying et al. haben in ihren Studien unterschiedliche Cut offs für die verschiedenen Lokalisationen der zervikalen Region (Ying et al. 1999). Die Form zervikaler LK zwischen den unterschiedlichen Regionen variiert offensichtlich. Es scheint jedoch keinen Unterschied der Form zwischen Geschlecht und nach dem Alter zu geben.

Eine andere Methode zur Einteilung der Größenverhältnisse ist der Solbiati-Index. Er berechnet sich als Quotient aus Länge/Breite. Der Cut off für Malignität liegt hier bei 1,73 (1,10-3,33) für Lymphome und 1,61 (1,10-2,20) für nasopharyngeale Karzinome (Ho et al. 2000). Schulte-Altedorneburg legen den Cut off für benigne LK bei 2,4 und für maligne LK bei 1,5 fest (Schulte-Altedorneburg et al. 2003). In einer Studie von Steinkamp et al. konnte festgestellt werden, dass der Solbiati-Index bei großen Lymphknotenmetastasen nicht geeignet ist (Steinkamp et al. 1995).

1.6.3 Hiluszeichen

Das Vorhandensein eines Hilus wird in der Literatur ebenfalls als diagnostisches Zeichen für Benignität des LK gewertet (Solbiati et al. 1988, Rubaltelli et al. 1990, Solbiati et al. 1992, Ying et al. 1996, Papakonstantinou et al. 2001, Ahuja und Ying 2002). Solbiati et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass nur 4 % der metastasierten LK ein Hiluszeichen aufwiesen (Solbiati et al. 1992). In einer Studie von Vasallo et al. konnte bei 84-92 % aller benignen LK sonographisch auch ein Hiluszeichen nachgewiesen werden (Vasallo et al. 1992).

Das Auftreten eines Hiluszeichens korreliert mit fortschreitendem Alter. Es besteht jedoch kein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Dieses altersabhängige Ansteigen der Nachweisbarkeit des Hiluszeichens hängt vermutlich mit der Zunahme der intranodalen Verfettung von älteren LK zusammen, so dass sich der Hilus dann insgesamt besser darstellen lässt (Ying et al. 2002).

1.6.4 Vaskularisation

Benigne LK zeigen entweder keine oder eine hiläre Vaskularisation. Bewährt hat sich die Einteilung nach Tschammler (siehe Abb. 1 und 2). Der Veröffentlichung von Tschammler et al. folgend werden insgesamt 8 Perfusionstypen unterschieden und jeweils den benignen und malignen LK zugeordnet (Tschammler et al. 1996).

Typ 1 beschreibt die einfache hiläre Vaskularisation, das heißt ein einziges hiläres Gefäß.

Typ 2 beschreibt ein hiläres Gefäß, welches sich parallel zur Längsachse aufzweigt.

Typ 3 beschreibt periphere Gefäßäste, die vom Hilusgefäß abzweigen und parallel zur Längsachse des LK verlaufen.

Typ 4 beschreibt kleine zentrale Gefäßsegmente.

Diese 4 Typen werden den benignen LK zugeordnet.

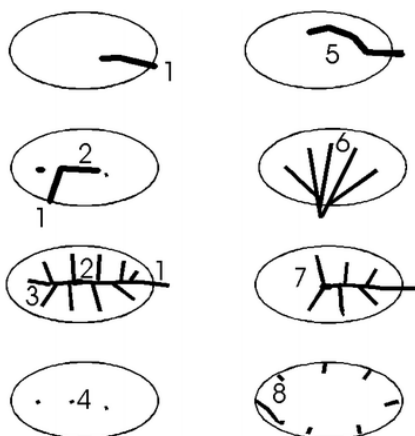


Abbildung 1: die 8 Perfusionsmuster nach Tschammler (Tschammler et al. 1999)

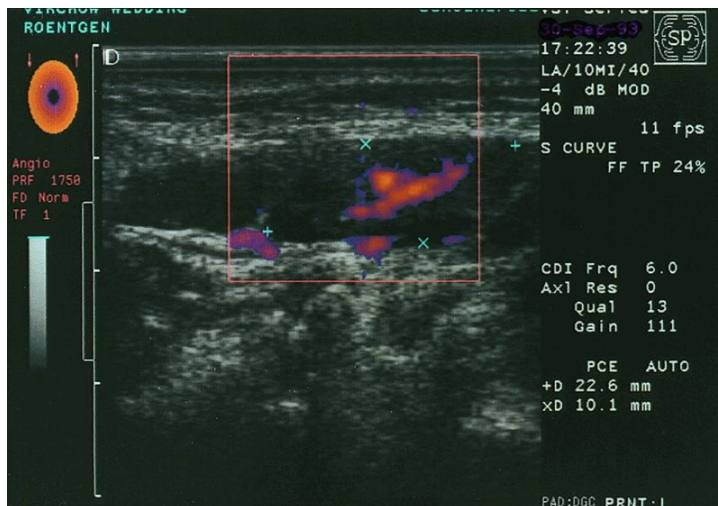


Abbildung 2: Hilusgefäß dargestellt mittels power doppler (Tschammler et al. 1999).

In der Literatur werden verschiedene Cut offs für RI, PI, EDV und PSV angegeben. PI und RI von metastatischen LK sind signifikant höher als PI und RI von benignen LK (Shirakawa et al. 2001, Dragoni et al. 1999, Choi et al. 1995). Des Weiteren zeigen PI, RI und EDV von benignen LK einen signifikanten Unterschied zu denen von malignen LK (Brnic und Hebrang 2003, Choi et al. 1995). Beim PSV konnte kein verlässlicher Cut off festgelegt werden (Brnic und Hebrang 2003).

1.7 Sonographisches Erscheinungsbild maligner Lymphknoten

Metastatische Lymphknoten im MKG- und Halsbereich neigen dazu seitenspezifisch aufzutreten. Aufgrund dessen kann das Metastasierungsmuster entscheidende Hinweise auf das verursachende Primum liefern, wenn dieses noch nicht lokalisiert werden konnte.

1.7.1 Größe

Zu Beginn der sonographischen Beurteilung von LK mittels Ultraschall wurde die Größe der LK als ein Hauptindikator für Malignität diskutiert (Gooding et al. 1993). Es wurden verschiedene Cut offs festgelegt (5, 8, 10 mm). Van den Brekel et al. schlugen einen Cut off von 9 mm für subdiaphragmatische LK und 8 mm für zervikale LK vor, wobei der optimale Cut off zwischen den Patientenpopulationen schwanken kann (Hajek et al. 1986, Shozushima et al. 1990, Solbiati et al. 1988).

In einer Folgestudie zeigten sie, dass ein minimaler axialer Durchmesser von 7 mm für die Region der V. jugularis externa und 6 mm für die übrigen Regionen des Halsbereiches einen optimalen Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität darstellt. Trotzdem kann die LK-Größe nicht als absolutes Kriterium für Malignität eingestuft werden. Spezifisch oder auch unspezifisch entzündlich veränderte LK können zum Beispiel ebenfalls eine erhebliche Größe einnehmen, während metastatische Ausbreitung oder Infiltration histologisch auch in kleinsten LK nachgewiesen wurde. Bei Patienten mit bekanntem Primum kann eine Größenzunahme von Lymphknoten ein Hinweis auf metastatische Ausbreitung des Primums sein. Eine Größenveränderung kann auch ein direkter oder indirekter Hinweis auf eine Tumorreaktion auf eine Therapie z. B. Bestrahlung oder Chemotherapie sein. Aufgrund dessen ist die regelmäßige Kontrolle von LK sinnvoll (Ahuja und Ying 2003).

1.7.2 Form - S:L-Index

Vasallo et al. konnten nachweisen, dass metastatische, lymphomatöse und tuberkulöse LK meist eine runde Erscheinungsform zeigen (Vasallo et al. 1993).

Man versucht die Entstehung einer runden Form bei maligner Infiltration dadurch zu erklären, dass die tumoröse Infiltration an bestimmten variierenden Lokalisationen im LK entsteht und sich durch das intranoduläre Wachstum der Tumormassen die Form von oval zu rund verändert. Trotzdem ist die Form des LK allein kein Kriterium für Malignität (Moritz et al. 2000). Der S:L-Index als Verhältnis von Breite/Länge hat sich als die der Größe und Form überlegene Art der Klassifikation erwiesen.

Beim Solbiati-Index liegt der Cut off für Malignität bei 1,73 (1,10-3,33) für Lymphome und bei 1,61 (1,10-2,20) für nasopharyngeale Karzinome (Ho et al. 2000).

Schulte-Altedorneburg legen den Cut off für benigne LK bei 2,4 und für maligne LK bei 1,5 fest. Der Solbiati-Index bei malignen LK ist geringer als bei benignen LK. Er ist jedoch als Einzelkriterium zur Unterscheidung von Malignität und Benignität nicht signifikant (Schulte-Altedorneburg et al. 2003).

1.7.3 Echogenes Hiluszeichen

Ahuja et al. unterscheiden zwischen metastasierten, lymphomatösen und tuberkulösen LK. Hierbei ergab die Auswertung der Nachweisbarkeit eines Hiluszeichens jedoch in 69-95 % das Vorhandensein eines Hilus bei metastasierten LK, 75-79 % bei Lymphomen und 76-86 % bei tuberkulös infiltrierten LK. Benigne LK zeigten in dieser Studie zu 75-100 % ein Hiluszeichen (Ahuja et al. 1995, Ahuja et al. 1997). In einer anderen Studie konnte allerdings nachgewiesen werden, dass bei 51,5 % der metastasierten LK auch ein Hilus darstellbar war (Vasallo et al. 1992). Man versucht diese Ergebnisse damit zu begründen, dass bei sehr früh metastasierten LK die intranodale Struktur und Architektur noch weitgehend erhalten und unbeeinflusst sind, da die medullären lymphatischen Sinusoide noch nicht in ihrem Verlauf unterbrochen wurden (Evans et al. 1993).

1.7.4 Kalzifikationen

Kalzifikationen (siehe Abb. 3) kommen generell selten in LK vor, sind jedoch gehäuft sowohl beim papillären als auch beim medullären Karzinom der Schilddrüse anzutreffen (Som 1987, Som 1992, Ahuja et al. 1995, Ahuja et al. 1997).

Ca. 50-69 % der LK-Metastasen von papillären Schilddrüsenkarzinomen zeigen intranodale Kalzifikationsherde. Kalzifikationen können aber auch durch andere Primärtumore sowie nach Applikation einer Chemotherapie hervorgerufen werden (Bruneton et al. 1987, Gooding 1993, Ahuja et al. 1997).



Abbildung 3: Die Pfeile zeigen auf Kalzifikationen (Ahuja und Ying 2002).

1.7.5 Intranodale Nekrosen

Intranodale zystisch imponierende Nekrosen (siehe Abb. 4) müssen unabhängig von der Lymphknotengröße als normalerweise nicht in benignen LK vorkommend eingestuft werden (Som et al. 1987, Evans et al. 1993). Intranodale Nekrosen treten häufig als Spätzeichen im Zuge der fortschreitenden Tumorprogression auf. Sonographisch erscheinen sie als scharf abgegrenzte hypodense intranodale Areale. Hauptsächlich findet man sie in Lymphknotenmetastasen von epithelialen Tumoren (DePena et al. 1990, Olsen et al. 1988), tuberkulösen LK und metastasierten LK von papillären Schilddrüsenkarzinomen. Zentrale Nekrosen, die größer als 3 mm sind, weisen mit einer Sensitivität von 74 % und einer Spezifität von 100 % auf Malignität hin (Moritz et al. 2000).

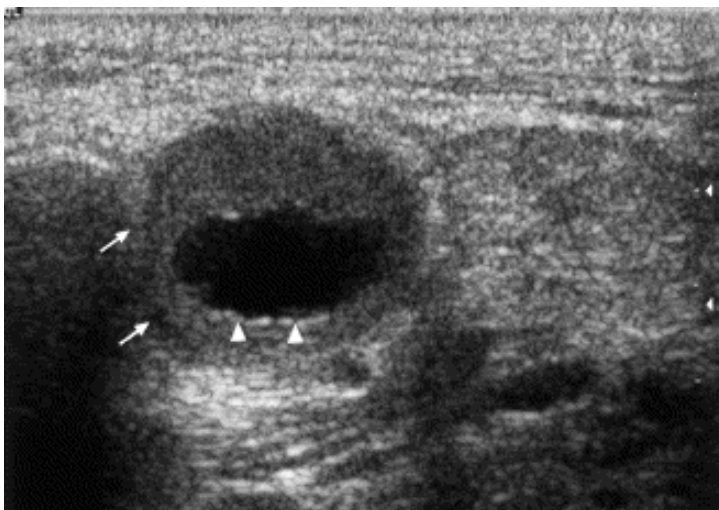


Abbildung 4: Die ausgemalten Pfeile kennzeichnen die intranodale Nekrose (Ahuja und Ying 2002).

1.7.6 Verbackungen

Verbackungen und Bildung von so genannten Lymphknotenpaketen (siehe Abb. 5) sind besonders häufig bei tuberkulös infiltrierten Lymphknoten anzutreffen (Pombo et al. 1992, Ahuja et al. 1995). Man vermutet, dass das Ödem durch eine perinodale Entzündungsreaktion entsteht. Metastatisch infiltrierte LK können als Reaktion auf die Tumordinfiltration des LK ebenfalls ein Weichteilödem entwickeln. Verbackungen von LK können zudem bei Zustand nach Tumorbestrahlung vorkommen (Ying et al. 1996, Ahuja et al. 1996, Ahuja und Ying 2003).

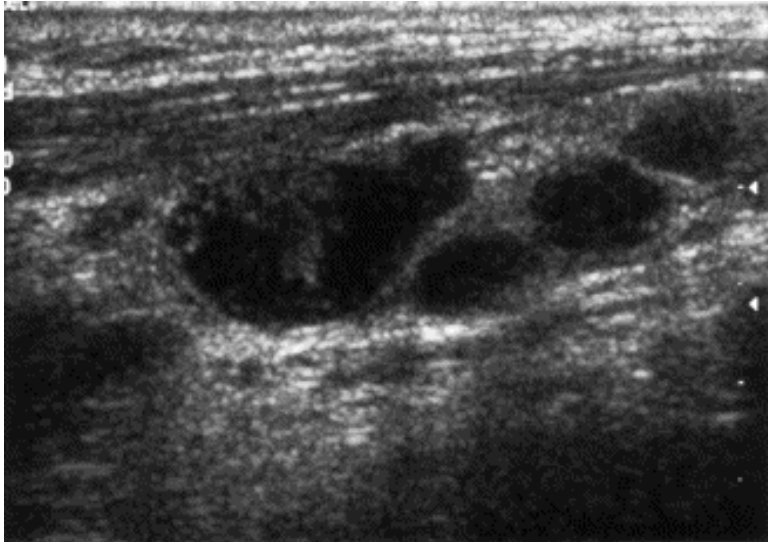


Abbildung 5: Das Bild zeigt die Verbackungen einer Gruppe von vier LK (Ahuja und Ying 2002).

1.7.7 Gefäßmuster/Flussparameter - EDV; PSV; RI; PI

Hier erscheint wiederum die Einteilung der Vaskularisation nach Tschammler (siehe Abb.1 und 6) sinnvoll und praktisch (Tschammler et al. 1996). Tschammler et al. ordnen Typ 5 bis 8 Malignität zu:

Typ 5 beschreibt ein Hauptgefäß in Form eines bogenförmigen Verlaufes aufgrund von Verdrängung.

Typ 6 beschreibt abweichend verlaufend Gefäße, das heißt ein oder mehrere zentrale Gefäße, die keine peripheren Äste sind und einen Winkel von mehr als 30° mit der Hautoberfläche oder der Längsachse des LK bilden.

Typ 7 beschreibt ein avaskuläres Gebiet, das heißt eine intranodale Region ohne vaskuläre Signale, während der Rest des Lymphknotens eine hohe Vaskularisierung zeigt.

Typ 8 beschreibt das Vorhandensein von subkapsulären Gefäßen; ein oder mehrere Gefäßsegmente in der Peripherie, die nicht aus dem Hilusgefäß oder Längsgefäßen entspringen.

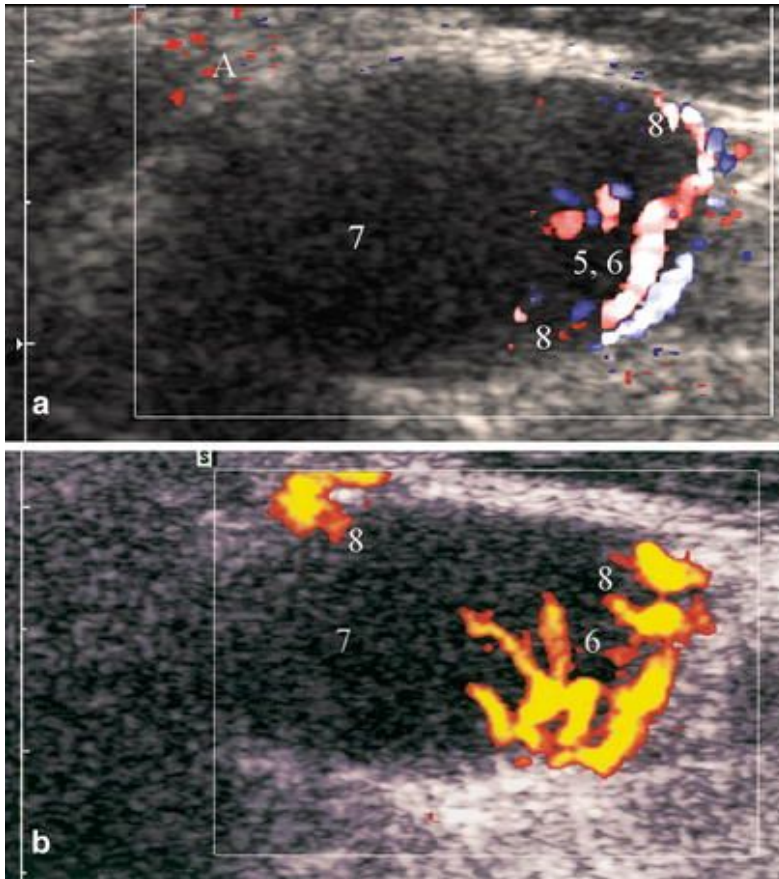


Abbildung 6: Die Zahlen stehen für die oben genannten acht verschiedenen Perfusionstypen nach Tschammler et al (Tschammler et al. 2002).

Im Vergleich zu benignen LK weisen maligne LK laut Literatur höhere Werte für RI und PI auf (Shirakawa et al. 2001, Ahuja et al. 2001). Chang et al. erklären dies durch einen erhöhten peripheren Widerstand der Gefäße hervorgerufen durch die Kompression der Gefäße durch Tumorzellen (Chang et al. 1994).

Über die EDV und PSV existieren nur wenige Studien, in denen je nach Autor Cut offs angegeben werden.

1.7.8 Weitere B-Bild-Zeichen

- Begrenzung/Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe
- Textur - Heterogenität/Homogenität
- Echogenität (siehe Abb. 7)
- den Lymphknoten umgebendes Weichteilödem (siehe Abb. 8)

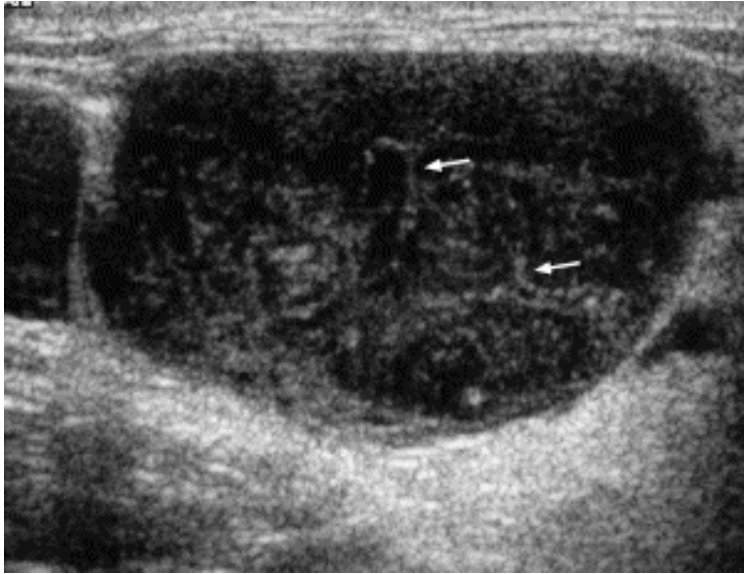


Abbildung 7: Die Pfeile zeigen auf inhomogene echoreiche intranodale Strukturen (Ahuja und Ying 2002).

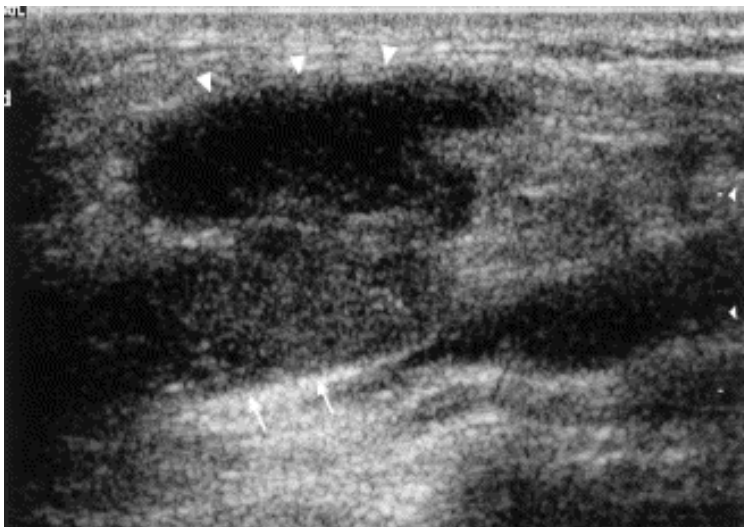


Abbildung 8: Die ausgemalten Pfeile kennzeichnen das den LK umgebende Weichteilödem (Ahuja und Ying 2002).

1.8 Möglichkeiten der derzeitigen Diagnostik

1.8.1 Durchführung der palpatorischen Untersuchung von oberflächlichen Lymphknoten

Inspektion und Palpation sind gute Methoden zum Nachweis oberflächlicher Lymphknotenmetastasen. Sie sind allein abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und von der Lokalisation des Lymphknotens.

Lymphknoten lassen sich in der Regel ab einer Größe von ca. 10 mm tasten.

Die ersten Lymphknotenstationen liegen oftmals anatomisch oberflächennah, z. B. nuchal, cervical, submandibular, supra- und subclavikulär oder inguinal, so dass sie durch verschiedene Untersuchungsmethoden leicht und sicher zugänglich sind.

Die Sensitivität der klinischen Untersuchung zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen entspricht nach Helmbold bei erfahrenen Untersuchern in über 80 % der sonographischen Untersuchung (Helmbold et al. 2003).

1.8.2 Computertomographie

Durch bildgebende Verfahren wie die Computertomographie ist es möglich, neben der T-Klassifikation auch eine gute Beurteilung der Tumorausbreitung in Lymphknoten zu erreichen. Zudem ist die CT im N-Staging der klinischen Untersuchung überlegen.

Suspekte Lymphknoten, die im Durchmesser größer als 15 mm sind, werden in der Computertomographie als Lymphknotenmetastasen betrachtet, vor allem, wenn eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme (Ringenhancement durch eine zentrale Nekrose) mehr als 3 grenzwertig große Lymphknoten präsent oder Obliterationen der Lymphknotenregion durch eine raumfordernde Struktur darstellbar sind.

Mithilfe der Weiterentwicklung der Computertomographie vom Einzeilen-Spiral-CT zum Mehrschicht-Spiral-CT konnte die Untersuchungszeit verkürzt werden. Hierdurch konnte die Anzahl der Bewegungsartefakte reduziert und die zeitliche Ausnutzung des Kontrastmitteleffektes optimiert werden. Vergleichende Studien zeigten dennoch, dass u. a. die Erkennung von Gefäßinfiltrationen im Vergleich zur Sonographie und Kernspintomographie schlechter abschnitt und aufgrund der vorgegebenen Schnittführung die Detektion und Größenmessung von Lymphknoten eingeschränkt sind. Aufgrund der zusätzlichen Strahlenbelastung und dem Risiko der allergischen Kontrastmittelreaktion hat die Computertomographie in der Lymphknotendiagnostik an Bedeutung verloren. Bei der Diagnostik von Lymphknotenvergrößerungen hat die Computertomographie im Vergleich zur Sonographie (Sensitivität von 90 % und Spezifität von 90 %) eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 86 % (Leicher-Düber et al. 1990).

1.8.3 Magnetresonanztomographie

Hinsichtlich des Weichteilkontrastes ist die Magnetresonanztomographie allen anderen bildgebenden Verfahren deutlich überlegen. Gegenüber anderen radiologischen Verfahren sind der hohe Weichteilkontrast, das Vermögen, anatomische Strukturen in unterschiedlichen räumlichen Ebenen mit hoher Ortsauflösung darzustellen, und das Fehlen potentiell schädlicher Röntgenstrahlen der Vorteil des MRT. Um einen Befund besser zu charakterisieren, ist die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel oftmals notwendig.

Kontrastmittel haben die Aufgabe, die Signaldifferenz zwischen zwei benachbarten Geweben zu verbessern, womit die diagnostische Information genauer wird. In der klinischen Routine werden heute vorrangig paramagnetische, niedermolekulare, wasserlösliche, gadoliniumhaltige Kontrastmittel verwendet, die sich nach intravenöser Gabe durch Gewebediffusion im extrazellulären Interstitium verteilen und eine Signalverstärkung hervorrufen.

Bei speziellen Fragestellungen wie z. B. in der Lymphknotendiagnostik werden gewebsspezifische KM benutzt, welche auf der Basis von Eisenoxidpartikel synthetisiert sind. In jüngster Zeit hat sich die KM-MRT-Untersuchung (MR-Lymphographie) mit USPIO nicht bewährt.

In einer Multizenterstudie konnte nachgewiesen werden, dass das MRT mit USPIO als Kontrastmittel Lymphknotenmetastasen von HNO-Malignomen mit hoher Sicherheit identifizieren kann (Anzai et al. 1994). Es ergab sich eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 84 %.

Weitere Phase-II- und -III-Studien zeigten, dass die Signalintensität in der T2-Wichtung des MRT nach USPIO-Gabe bei benignen Lymphknoten signifikant abfiel, während die Signalintensität nach KM-Gabe für maligne Lymphknoten relativ unverändert blieb (Harisinghani et al. 1999).

1.9 Weiterentwicklung in der radiologischen Diagnostik

1.9.1 Positronen-Emissionstomographie (PET)

Die Positronen-Emissionstomographie ist eine neue Innovation in der radiologisch-nuklearmedizinischen Diagnostik durch die Detektion von Streuherden bekannter oder unbekannter Primärtumore. Die PET beruht auf der Grundlage, dass die Tumorzellen einen „Zuckerhunger“, d. h. eine im Vergleich zu normalen, gesunden Zellen erhöhte Aufnahme von Glucose haben. Dies macht sich dieses nuklearmedizinische Verfahren durch die Verwendung eines radioaktiv markierten Glucosemetaboliten Fluordeoxyglukose (Fluor-18) zunutze.

Maligne Tumorzellen besitzen eine charakteristisch erhöhte Glykolyserate und einen erhöhten Membrantransport für Glukose, wobei die erhöhte Glukoseaufnahme neoplastischer Zellen mit einer erhöhten Zellteilungsrate einhergeht.

Das PET kann zum Staging/Grading, Re-Staging, Vitalitätsnachweis von Tumorgewebe, zur Voraussage des therapeutischen Effekts und zur Therapiekontrolle eingesetzt werden. Die Sensitivität zur Erkennung von Lungenrundherden, Lymphomen oder colorektalen Karzinomen ist beim PET vergleichsweise zum CT/MRT mit über 90 % sehr hoch. Es ergibt sich eine Sensitivität von über 90 %, wenn die PET präoperativ z. B. bei der Diagnostik von HNO-Tumoren mit CT/MRT kombiniert wird. Seit wenigen Jahren existiert auch ein PET-Verfahren in Kombination mit einem CT. Die Spezifität des CT in Kombination mit PET konnte signifikant verbessert werden, wodurch sich tumorverdächtige Zellen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit benignen oder malignen Geschehen zuordnen lassen (Yun et al. 2005).

1.9.2 Nuklearmedizinische Diagnostik Lymphabstromszintigraphie

Es handelt sich hierbei um ein szintigraphisches Verfahren zur Darstellung des sentinel node („Wächter“- oder Leit-Lymphknoten) durch ^{99m}Tc -markiertes Nanokolloid, welches über die Lymphbahnen abtransportiert wird und zunächst die ersten Lymphknoten im Abflussgebiet des jeweiligen Tumors, z. B. Melanom, Mammakarzinom oder HNO-Malignomen, mit einer Gamma-Kamera kenntlich macht.

Dabei sind Partikel mit einer Größe kleiner als 100 nm zur Darstellung von Lymphgefäßen geeignet, während größere Kolloide mit einer Größe von ca. 200 nm besser im Wächterlymphknoten festgehalten werden (Biersack et al. 2004).

Dieses Verfahren ist zur Bestimmung des N-Stadiums vorwiegend lymphogen metastasierender Tumore indiziert.

Die Strahlenbelastung beträgt weniger als 1,5 mSv. Bei diesem diagnostischen Verfahren gibt es keine absoluten Kontraindikationen außer vorbestehende allergische Reaktionen und Schwangerschaft (relative Kontraindikation).

1.9.3 Elektrische Impedanz-Messung

Die Elektrische Impedanzmessung von oberflächlichen Lymphknoten ist ebenfalls ein innovatives diagnostisches Verfahren in der Radiologie. Es handelt sich hierbei um ein nicht-invasives real-time-Verfahren, mit dem durch Applikation eines minimalen Wechselstromes die elektrische Leitfähigkeit und elektrische Impedanz von Geweben bis zu einer Distanz von ca. 35 mm zur Oberfläche erfasst werden kann.

Die Kapazität beschreibt das Fassungsvermögen für elektrische Ladungen in Abhängigkeit von der elektrischen Spannung.

Durch die Anwendung dieses sensitiven, elektrischen Messverfahrens ist es möglich, unklare Läsionen verschiedenster Lokalisationen zu ermitteln. Es kann nun mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Messung einer erhöhten Konduktivität und Kapazität in malignen Zellen eine Einordnung der suspekten Zellen hinsichtlich ihrer Dignität erfolgen.

1.9.4 Rolle von Kontrastmittel in der Ultraschalldiagnostik

Durch die Gabe von Kontrastmittel im Kopf-Hals-Bereich bei der Farbduplexsonographie kann das Spektrum der Anwendungen der Farbdopplersonographie erhöht werden (siehe Abb. 9). So ist die allgemeine Gefäßtopographie besser beurteilbar, da es zu einer erheblichen Dopplersignalverstärkung kommt (Ludwig et al. 1998). Die Sensitivität und Spezifität für korrekt identifizierte Metastasen liegen bei 81 % und 88 % bei nativer Dopplersonographie. Nach Gabe eines Kontrastmittels stiegen sowohl Sensitivität als auch Spezifität auf 100 % und 98 % (Moritz et al. 2000).

In einer aktuelleren Studie konnte jedoch kein Anstieg von Sensitivität und Spezifität nach Kontrastmittelgabe nachgewiesen werden. Viele kleine intranodale Gefäße führen in Verbindung mit einem Mehr an Artefakten durch die Kontrastmittelgabe zu einer Verminderung der Auswertbarkeit der Untersuchung. Zudem stellt die Verwendung von Kontrastmittel einen Zeit- und Kostenfaktor dar, der in Relation zum erwarteten Gewinn an Informationen und damit dem tatsächlichen Nutzen für den Patienten gesetzt werden muss (Schulte-Altdorneburg et al. 2003).

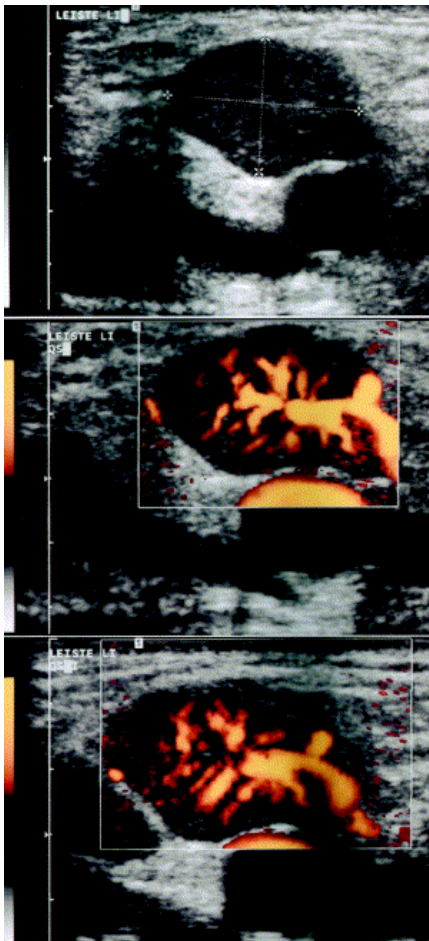


Abbildung 9: (Schulte-Altdorneburg et al. 2003)

1. Bild: LK im normalen B-Mode
2. Bild: LK-Perfusion dargestellt im power doppler mode
3. Bild: LK-Perfusion dargestellt im power doppler mode nach Gabe von Kontrastmittel

1.9.5 Microvascular Imaging

Das Microvascular Imaging stellt ein neues bildgebendes Verfahren dar (siehe Abbildung 10). Die klinische Indikation ist jedoch noch unklar.

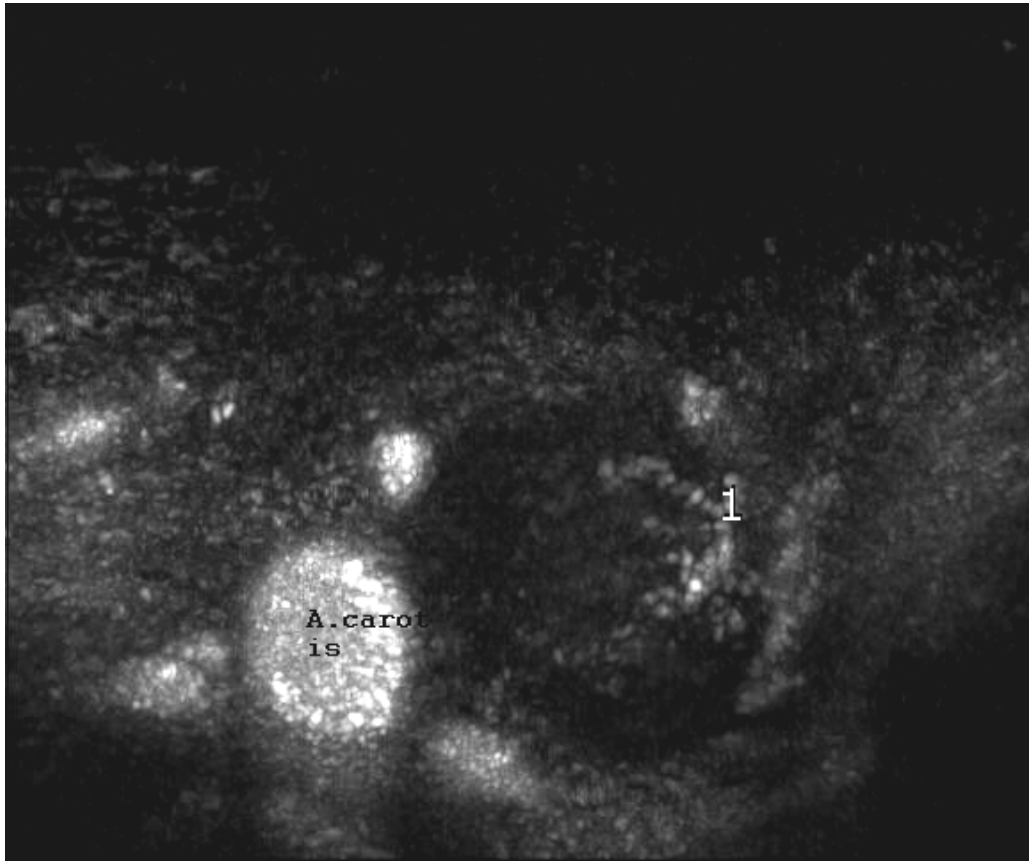


Abbildung 10: MVI-Bild: Hilusgefäß (eigene Aufnahme im Rahmen der Studie)

2 Fragestellung der Arbeit

Aus den obigen Angaben ergibt sich, dass eine Fülle von Zeichen entwickelt wurde, um eine möglichst genaue Diskriminierung von malignen LK zu erreichen.

In der vorliegenden Arbeit wird im Wesentlichen auf drei sonographische Möglichkeiten zur Diagnostik maligner Lymphknoten zurückgegriffen. Die Studie sollte die praktische Umsetzung und differentialdiagnostische Güte der sonographischen Zeichen klären. Neben der herkömmlichen B-Bild-Sonographie, dem power und color doppler mode mit Messung der Flussparameter EDV, PSV, RI, PI wird ein neues diagnostisches Verfahren, das Microvascular Imaging, zur Untersuchung des Perfusionsmusters mit eingebracht, ausgewertet und die aus dem Indikationsgebiet gewonnenen Erkenntnisse analysiert. Zusätzlich wurde untersucht, ob die Gabe von Kontrastmittel von diagnostischem Wert in der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten ist.

Als Goldstandard zu den Methoden diene die histopathologische Untersuchung.

Nachfolgende Fragestellungen wurden entwickelt, die einen Beitrag zur Annäherung an die Unterscheidungsmöglichkeit benigner und maligner Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich leisten und den Stellenwert der Doppler- und MVI-Untersuchung mit Unterstützung von Kontrastmittel klären sollen.

1. Welche sonographischen Kriterien sind für die Unterscheidung von malignen und benignen Lymphknoten sinnvoll und aussagekräftig?
2. Ist der power doppler mode dem color doppler mode bezüglich Sensitivität und Spezifität in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten überlegen?
3. Ist die Gabe von Kontrastmittel eine suffiziente Möglichkeit zur Steigerung der Aussagekraft von power und color doppler mode?
4. Ist das Microvascular Imaging eine sinnvolle notwendige sonographische Untersuchungsmethode hinsichtlich Kosten, Zeit- und Nutzenaufwand oder sollte es speziellen Fragestellungen überlassen bleiben?
5. Welche Grenzen sind der Ultraschall Diagnostik in den Teilbereichen B-Bild-Modus, Doppler-Modus mit und ohne Kontrastmittelgabe und Microvascular Imaging zuzuordnen?

3 Methoden

3.1 Studiendesign

In einem Zeitraum von 15 Monaten (10/03-03/05) wurden 13 Frauen und 28 Männer im Alter von 18 bis 93 Jahren, Durchschnittsalter Frauen 54 Jahre, Durchschnittsalter Männer 58 Jahre, untersucht. Insgesamt wurden 60 Lymphknoten analysiert, von denen jedoch nur 52 Lymphknoten histologisch gesichert wurden.

Vorraussetzung zur Aufnahme in diese Studie war:

- Vorkommen vergrößerter Lymphknoten im kraniocervikalen Bereich
- operative Entfernung oder PE des Befundes zur histologischen Aufarbeitung ist geplant
- keine Kontraindikationen gegenüber dem verwendeten Ultraschallkontrastmittel Sonovue wie z. n. Herzinfarkt, schwere Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz, bereits gesicherte Malignome, keine Kinder und Jugendlichen, Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Patienten wurden größtenteils in Zusammenarbeit mit der Klinik für HNO zur Abklärung klinisch auffälliger Lymphknotenbefunde zur Untersuchung überwiesen. Zusätzlich wurden Patienten aus der Klinik für MKG untersucht.

Die Hauptfragestellung der Untersuchung war die Beurteilung der Lymphknoten hinsichtlich Vorhandenseins der:

1. morphologischen Kriterien: (Erklärungen siehe oben)

- Größe
- Solbiati-Index
- Echogenität
- Homogenität
- Vorhandensein von Verkalkungen
- Hiluszeichen
- Verbackungen
- intranodale Nekrosen
- Verbackungen
- Weichteilödem

2. Flussparameter: Die Flussparameter wurden insgesamt dreimal vom selben Gefäß gemessen und der Durchschnittswert ermittelt.

- RI (resistivity index)
- PI (pulsatility index)
- EDV (end diastolic velocity) in cm/s
- PSV (post systolic velocity) in cm/s

3. Microvascular Imaging

Wenn es um die Organperfusion und die Mikrozirkulation geht, stoßen sowohl Farb- als auch Spektraldoppler an ihre Grenzen. Abhilfe versprach hier Mitte der 90er Jahre eine Entwicklung der Pharmaindustrie. Kontrastmittel sollte die schwachen Signale, wie sie z. B. in den Koronargefäßen vorkommen, verstärken. Diese Kontrastmittel bestehen aus luft- oder gasgefüllten Bläschen, welche durch die Ultraschallsignale in Schwingung versetzt werden. Dabei erzeugen sie aktiv ein eigenes Signal, welches stärker ist als das reflektierte Echo der Erythrozyten. Problematisch ist, dass diese Eigenschwingung die Bläschen zum Platzen bringen kann. Die Schwingung der Bläschen liegt im harmonischen Bereich des Ultraschallsignals. Dies machte wiederum neue Techniken in der Signalverarbeitung erforderlich, das „Harmonic Imaging“. Die ersten Kontrastmittel waren sehr empfindlich und wurden sehr schnell von den Ultraschallsignalen zerstört. Aufgrund dessen wurden sie weiterentwickelt. 1999 ermöglichte die Pulsinversionstechnik im HDI 5000 erstmals die Darstellung der Myokardperfusion in Realtime. Durch diese neue, wesentlich intensivere Technik konnte die Sendeleistung (MI) dramatisch reduziert werden, so dass Bildfolgen in Echtzeit ohne Zerstörung von KM in großem Umfang möglich wurden. Zielstellung war, in Verbindung mit Kontrastmittel und Harmonic Imaging über den Ablauf der Perfusion im Tumor eine nichtinvasive Diagnostik zu ermöglichen. Durch eine bewusste Zerstörung des Kontrastmittels innerhalb des Tumors durch mehrere Bilder mit hohem MI (Flash Imaging) und einer anschließenden Darstellung mit niedrigem MI ist eine genaue zeitliche Aussage der Anflutung und Durchblutung in der arteriellen und venösen Phase theoretisch möglich. Diese Technik wird inzwischen z. B. bei der Beurteilung von Leber- und Brusttumoren als Option diskutiert. Um hier eine sichere Diagnose zu ermöglichen, ist es erforderlich, die Perfusion bis in die kleinsten Gefäße, wie z. B. die Mikrozirkulation in den Randschichten darzustellen.

Im für die vorliegende Studie verwendeten Ultraschallgerät HDI 5000 wurde die „Power Pulse Inversion“-Technik verwendet (siehe Abb. 10). In einigen dieser Gefäße sind der Blutfluss und das Volumen allerdings so gering, dass nur eine geringe Anzahl von KM-Bläschen dort fließt und so keine ausreichende Echtzeit-Bildgebung möglich ist. Bei einer Untersuchung in Realtime ist diese Information so nicht zu verwenden. Mit der „Microvascular Imaging“-Technik ist die Darstellung des gesamten Blutflusses möglich. Hierbei wird die „Power Pulse Inversion“-Technik in Verbindung mit einer adaptiven Analyse der einzelnen Frames in Realtime genutzt. Die KM-Signale und Änderungen der harmonischen Informationen werden in jedem Bild analysiert und von der Gewebeinformation getrennt. Aus diesen reinen KM-Signalen wird dann ein Summationsbild annähernd in Realtime erstellt, in dem nahezu der gesamte Gefäßbaum mit allen Flussinformationen dargestellt wird.

Es ist dadurch möglich, die Gefäßarchitektur ähnlich einer Angiographie sichtbar zu machen. Dabei können theoretisch sehr kleine Gefäße dargestellt werden. Es baut sich im Verlauf des Untersuchungszyklus langsam ein signalsummiertes Bild auf, wobei jeder Pixel für ein vom Linearschallkopf detektiertes Flussreflektionssignal steht. Der Untersuchungszyklus dauert insgesamt 50 Sekunden und wird „loop“ genannt.

Der Patient liegt mit rekliniertem Kopf in Rückenlage auf der Untersuchungsliege. Der zu untersuchende LK wird zuerst im B-Bild-Mode eingestellt. Anschließend wird das MVI-Programm gestartet, auf den 15-MHz-Schallkopf umgestellt und danach das Kontrastmittel über einen cubitalen venösen Zugang als Bolus gespritzt. Es ist besonders wichtig, dass der Schallkopf während des Untersuchungszeitraums ruhig gehalten wird und der Patient ebenfalls möglichst still liegt und nach Möglichkeit nicht tief atmet oder schluckt, da die Darstellung des MVI-Bildes sehr störanfällig ist (Richter, Philips Ultraschall 2003).

Besonderen Wert wurde auf das Perfusionsmuster der Lymphknoten gelegt. Zugrunde lag eine Studie von Tschammler und Hahn, nach der 8 verschiedene Vaskularisationstypen unterteilt werden. Ein gleichzeitiges Auftreten mehrerer verschiedener Muster ist möglich (Tschammler et al. 1996).

Das Nichtvorhandensein einer Vaskularisierung wird als Zeichen von Gutartigkeit gewertet. Von Malignität des Befundes ist auszugehen, wenn sich mindestens ein pathologisches Flussmuster darstellen lässt.

Für die Untersuchung wurde das Farbdopplergerät Philips HDI 5000 mit einem 5-12,5-MHz-Schallkopf für den B-Mode und einem 15-MHz-Schallkopf für das MVI-Programm verwendet.

Zu Beginn wurde die Kopf/Hals-Region des Patienten auf beiden Seiten nach suspekten Lymphknoten, die für die Studie infrage kämen, mit dem 5-12,5-MHz-Schallkopf durchsucht. Im Untersuchungsbogen (siehe Anhang) wurden Seite und Region, in der sich der oder die Lymphknoten befanden, eingezeichnet, um später die Histologie genau zuordnen zu können. Anschließend erfolgte die sonographische Untersuchung, wobei der Lymphknoten langsam in beiden Schnittebenen durchfächert wurde, um eine Aussage über Größe, Echogenität, Homogenität, Nekrosen, Kalzifikationen, Verbackungen und Weichteilödeme zu gewinnen.

Als nächster Schritt folgte die Doppleruntersuchung sowohl im power mode als auch im color mode. Aus dem stärksten intranodalen Gefäß wurden jeweils dreimal RI, PI, EDV und PSV berechnet und daraus der Mittelwert bestimmt.

Zusätzlich wurde das Perfusionsmuster nach den Kriterien von Tschammler et al., jeweils nach power mode und color mode getrennt, beurteilt und in den Untersuchungsbogen eingezeichnet.

Danach erfolgte die Gabe von 2 ml Sonovue gefolgt von 10 ml Aqua injectibilis über eine Flexüle in der Armbeuge und die Initiierung des MVI-Programms. Nach Beendigung der MVI-Untersuchung folgte nochmals eine Doppleruntersuchung im color und im power mode.

Für die Auswertung wurde SPSS 11.0 verwendet. Hierbei kamen ROC-Kurven und Kreuztabellen zum Einsatz. Für die Statistik wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Eine Wahrscheinlichkeit $p > 0,005$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Beim Verfahren der ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) (siehe Abbildung 11, Bsp.: ROC-Kurve S:L-Index) ermittelt man für jeden möglichen Grenzwert die resultierenden relativen Häufigkeitsverteilungen und errechnet die jeweils zugehörige Sensitivität und Spezifität (untersuchte Werte: S:L-Index, Widerstandsindices, Flussgeschwindigkeiten). In einem Diagramm mit der Ordinate Sensitivität (= relative Häufigkeit aller richtig positiven/true positive bzw. "TP"-Testergebnisse) und Abszisse 1 - Spezifität (= relative Häufigkeit aller falsch positiven bzw. "FP"-Testergebnisse) trägt man die obigen Wertepaare ein. Es resultiert im günstigsten Fall eine gekrümmte, parabelartige Kurve.

Das theoretische Optimum des Testgrenzwerts ermittelt man dann aus dem Kontaktpunkt einer 45° ansteigenden Tangente mit der ROC-Kurve, sofern die Achsen einheitlich skaliert wurden. Andernfalls muss der Tangentenanstieg gleich dem Quotienten $100\% \text{ Sensitivität} / |100\% \text{ Spezifität}|$ sein. Der Cut off wird bei $(\text{Sensitivität} + \text{Spezifität})/2 = \text{max.}$ festgelegt. Die Fläche unter der Kurve gibt die statistische Signifikanz an und kann maximal die Zahl 1 annehmen. Dies bedeutet, dass der untersuchte Wert statistisch hochsignifikant ist (Abel 1993).

Bei den Berechnungen für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bei den Perfusionsmustern liegt der Ausschluss der unklaren Fälle zugrunde. Unklar bedeutet, dass sowohl Flusszeichen für Gutartigkeit als auch für Bösartigkeit gemeinsam in dem untersuchten LK auftreten.

Die Perfusionsmuster 1-4 wurden als benigne festgelegt. Die Perfusionsmuster 5-8 wurden als maligne festgelegt. Als unklar wurde das gleichzeitige Vorkommen von benignen und malignen Flussmustern definiert.

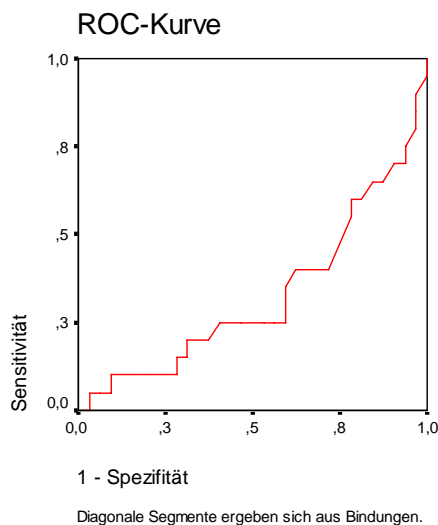


Abbildung 11: ROC-Kurve des S:L-Index Auftrags von Sensitivität gegen 1-Spezifität

3.2 Kontrastmittel

Es wurde ein Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation: BR1, Herstellername Sonovue, verwendet.

Das Kontrastmittel besteht aus einer stabilisierten Suspension von Schwefelhexafluorid (SF₆)-Bläschen. Diese haben im Mittel einen Durchmesser von 2,5 µm (90 % < 8 µm). Damit sind die Bläschen klein genug, um sich nicht im Kapillarnetz zu verfangen. Zusätzlich sind sie hochresistent gegenüber Druckanstiegen im Blut wie z. B. im linken Ventrikel des Herzens oder im Lungenstromgebiet. Ein weiterer Vorteil ist, dass sie im Gegensatz zu den Kontrastmitteln der 1. Generation nicht aktiviert werden müssen und damit die Untersuchung störende Artefakte vermieden werden können. Laut Hersteller soll die Verbindung für Stunden und sogar Tage stabil sein. Allerdings wird diese zeitliche Angabe wieder auf maximal 4 Stunden eingeschränkt, da die Suspension keine konservierenden Mittel enthält. In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch, dass sich innerhalb kürzester Zeit feste Bestandteile am Boden absetzten, so dass beständiges Schütteln der Applikatorspritze bis zur intravenösen Gabe nötig war. Die Elimination aus dem Körperkreislauf erfolgt innerhalb von wenigen Minuten zu 90 % über Abatmen durch die Lunge. Somit wird auch bei mehrmaliger Gabe eine Akkumulation im Blut vermieden (Schneider 1999, Schulte-Altdorneburg et al. 2003).

4 Ergebnisse

4.1 Größe der Lymphknoten

Der durchschnittliche Längsdurchmesser pathologischer LK lag bei 3,32 cm.

Der maximale Längsdurchmesser wurde bei 5,48 cm und der kleinste Längsdurchmesser bei 0,84 cm gemessen.

Der durchschnittliche Breitendurchmesser der pathologischen LK lag bei 1,86 cm.

Der maximale Breitendurchmesser lag bei 3,11 cm und der kleinste Breitendurchmesser bei 0,60 cm.

4.2 S:L-Index

Der mittlere S:L-Index der untersuchten LK war 0,72.

Der kleinste errechnete S:L-Index war 0,3. Der größte S:L-Index lag bei 1.

Mit einer Fläche unter der Kurve der ROC-Kurve von 0,673 besteht eine geringe statistische Signifikanz für den S:L-Index. Abbildung 12 stellt das Ergebnis graphisch dar.

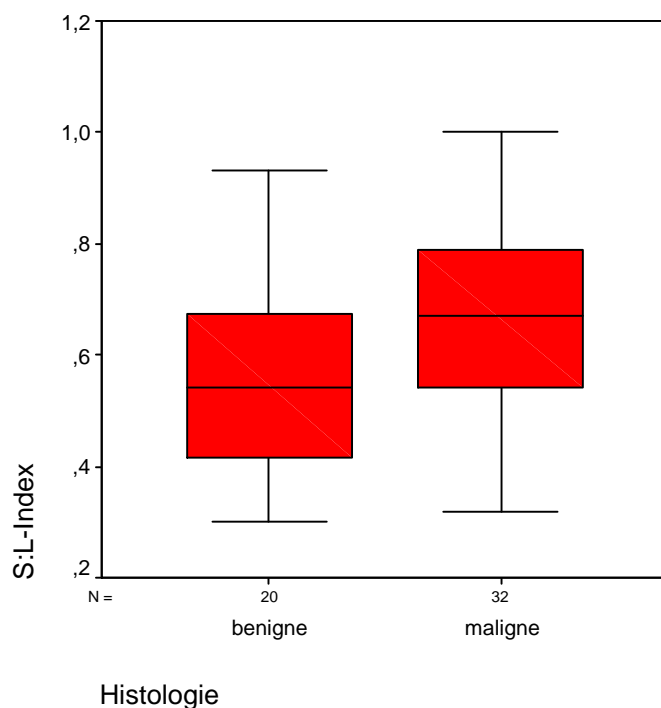


Abbildung 12: Boxplotdarstellung des S:L-Index in Beziehung zur Histologie. Der jeweilige Mittelwert ist eingezeichnet. Der Cut off für Malignität wurde bei $> 0,480$ festgelegt. Hier ergibt sich eine Sensitivität von 65 % mit einer Spezifität von 15 %.

4.3 Lymphknotenmorphologie im B-Bild der Sonographie

4.3.1 Homogenität – Echogenität

Die Untersuchung der Echogenität der pathologischen Lymphknoten zeigt, dass eine Fallzahl $n = 14$ von 52 untersuchten Lymphknoten eine homogene Echogenität aufwiesen. In der Gruppe der benignen LK waren 13 Lymphknoten ebenfalls homogen. Die anschließende Kreuztabelle 1 spiegelt die Verteilung des Merkmals „Homogenität“ innerhalb der benignen und malignen LK-Gruppen wieder.

Tabelle 1: Textur der untersuchten LK unterschieden nach Homogenität/Heterogenität im B-Mode

<u>Homogenität</u>	<u>benigne</u>	<u>maligne</u>	<u>Vorher-sage-wert</u>	<u>Sensitivität/ Spezifität</u>
homogen	13 falsch positiv	14 richtig positiv	PPV 48 %	<u>Sensitivität</u> 66 %
heterogen	7 richtig negativ	18 falsch negativ	NPV 72 %	<u>Spezifität</u> 57 %

Es konnte eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 57 % erzielt werden. Der positive Vorhersagewert war 48 %, der negative Vorhersagewert bei 72 %. Die statistische Analyse des Parameters „Homogenität“ pathologischer Lymphknoten brachte im Chi-Quadrat-Test nach Pearson keine Signifikanz hervor ($p = 0,136$).

4.3.2 Verkalkung

Verkalkungen in pathologischen Lymphknoten wurden bei 2 von 32 malignen LK gefunden. Dagegen fanden sich auch in 2 histologisch benigne eingestuft LK Verkalkungen. Die Sensitivität betrug hierbei 6 %. Die Spezifität lag bei 90 %. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch nicht signifikant aus ($p = 0,622$). In Tabelle 2 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 2: Verteilung des Merkmals „Verkalkungen“ innerhalb der benignen und malignen LK-Gruppen im B-Mode

<u>Verkalkung</u>	<u>benigne</u>	<u>maligne</u>	<u>Vorher- sage- wert</u>	<u>Sensitivität/ Spezifität</u>
vorhanden	2 falsch positiv	2 richtig positiv	PPV 50 %	<u>Sensitivität</u> 6 %
nicht vorhanden	18 richtig negativ	30 falsch negativ	NPV 37 %	<u>Spezifität</u> 90 %

4.3.3 Nekrose

Bei 25 von 52 Lymphknoten wurden Nekrosen nachgewiesen.

In der Gruppe der benignen und reaktiven Lymphknoten zeigten 4 Lymphknoten nekrotische Anteile.

Von den 32 malignen LK wurden bei 21 malignen LK Nekrosen gefunden.

Unter den 20 reaktiven und benignen LK mit Nekrosen wiesen 16 LK keine Nekrosen und 4 LK Nekrosen auf. Die Untersuchung des Merkmals „Nekrosen“ in malignen und benignen Lymphknoten erbrachte eine Sensitivität von 65 % und eine Spezifität von 80 % bei einem positiven Vorhersagewert von 84 % und einem negativen Vorhersagewert von 59 %.

Der errechnete Chi-Quadrat-Test nach Pearson war für das Merkmal „Nekrose“ in pathologischen Lymphknoten statistisch signifikant ($p < 0,001$). In Tabelle 3 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 3: Verteilung des Merkmals „Nekrosen“ innerhalb der benignen und malignen LK-Gruppen im B-Mode.

<u>Nekrosen</u>	<u>benigne</u>	<u>maligne</u>	<u>Vorher- sage- wert</u>	<u>Sensitivität/ Spezifität</u>
vorhanden	4 falsch positiv	21 richtig positiv	PPV 84 %	<u>Sensitivität</u> 65 %
nicht vorhanden	16 richtig negativ	11 falsch negativ	NPV 59 %	<u>Spezifität</u> 80 %

4.3.4 Hilusbildung

Innerhalb der Population der benignen Lymphknoten ($n = 20$) konnte bei 12 Lymphknoten sonographisch ein Hiluszeichen nachgewiesen werden, während 8 benigne LK kein Hiluszeichen hatten.

Innerhalb der Gruppe der malignen Lymphknoten ($n = 32$) zeigten 28 Lymphknoten kein Hiluszeichen, während bei 4 malignen Lymphknoten ein Hilus sonographisch nachweisbar war.

Beim Hiluszeichen als Zeichen für Benignität ergeben sich eine Sensitivität von 60 % und eine Spezifität von 87 %. Der positive Vorhersagewert liegt für Benignität bei 75 % und der negative Vorhersagewert bei 77 %. Es besteht eine statistische Signifikanz nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson von $p < 0.001$. In Tabelle 4 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 4: Verteilung des Merkmals „Hilus“ innerhalb der benignen und malignen LK-Gruppen im B-Mode.

<u>Hilus</u>	<u>benigne</u>	<u>maligne</u>	<u>Vorher- sage- wert</u>	<u>Sensitivität/ Spezifität</u>
vorhanden	12 falsch positiv	4 richtig positiv	PPV 75 %	<u>Sensitivität</u> 60 %
nicht vorhanden	8 richtig negativ	28 falsch negativ	NPV 78 %	<u>Spezifität</u> 87 %

4.3.5 Verbackungen

Von 32 histologisch malignen LK konnten bei 22 LK Verbackungen dargestellt und als richtig positiv nachgewiesen werden. Bei 10 malignen LK konnten keine Verbackungen dargestellt werden.

Dagegen wurden bei 17 von 20 benignen LK keine Verbackungen dargestellt. Nur 3 von 20 benignen LK erwiesen sich als falsch positiv zugeordnet. Es ergibt sich eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 85 %.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson besteht eine statistische Signifikanz $p < 0,001$.

In Tabelle 5 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 5: Verteilung des Merkmals „Verbackungen“ innerhalb der benignen und malignen LK-Gruppen im B-Mode

<u>Verbackungen</u>	<u>benigne</u>	<u>maligne</u>	<u>Vorher- sage- wert</u>	<u>Sensitivität/ Spezifität</u>
vorhanden	3 falsch positiv	22 richtig positiv	PPV 88 %	<u>Sensitivität</u> 69 %
nicht vorhanden	17 richtig negativ	10 falsch negativ	NPV 63 %	<u>Spezifität</u> 85 %

4.3.6 Abgrenzbarkeit zur Umgebung

25 von 32 histologisch malignen LK waren gut gegen ihre Umgebung abgrenzbar, während sich nur 7 maligne LK als schlecht abgrenzbar gegenüber dem umgebenden Gewebe erwiesen.

Auch 17 von 20 histologisch als benigne klassifizierten LK waren ebenfalls gut gegen ihre Umgebung abgrenzbar und damit falsch positiv, während nur 3 LK schlecht abgrenzbar und damit richtig negativ waren.

Es ergab sich eine Sensitivität von 78 % mit einer Spezifität von 15 %.

Eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden ($p < 0,375$).

In Tabelle 6 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 6: Verteilung des Merkmals „Abgrenzbarkeit zur Umgebung“ innerhalb der benignen und malignen LK-Gruppen im B-Mode

<u>Abgrenzbarkeit</u>	<u>benigne</u>	<u>maligne</u>	<u>Vorher- sage- wert</u>	<u>Sensitivität/ Spezifität</u>
vorhanden	17 falsch positiv	25 richtig positiv	PPV 60 %	<u>Sensitivität</u> 78 %
nicht vorhanden	3 richtig negativ	7 falsch negativ	NPV 30 %	<u>Spezifität</u> 15 %

4.3.7 Weichteilödem

Bei 7 malignen LK war ein umgebendes Ödem der Weichteile darstellbar, während jedoch 25 maligne LK kein Weichteilödem aufwiesen und damit als falsch negativ eingestuft wurden. Dem gegenüber stehen 18 benigne LK, die kein Weichteilödem aufwiesen und als richtig negativ klassifiziert wurden.

Von den benignen LK zeigte ebenfalls nur eine kleine Anzahl $n = 2$ ein Weichteilödem und wurde damit als falsch positiv eingestuft.

Es ergab sich eine Sensitivität von nur 22 % bei einer Spezifität von 90 %.

Eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden ($p < 0,271$).

In Tabelle 7 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 7: Verteilung des Merkmals „Weichteilödem“ innerhalb der benignen und malignen LK-Gruppen im B-Mode

<u>Weichteilödem</u>	<u>benigne</u>	<u>maligne</u>	<u>Vorher- sage- wert</u>	<u>Sensitivität/ Spezifität</u>
vorhanden	2 falsch positiv	7 richtig positiv	PPV 77 %	<u>Sensitivität</u> 22 %
nicht vorhanden	18 richtig negativ	25 falsch negativ	NPV 42 %	<u>Spezifität</u> 90 %

4.4 Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler vor und nach Kontrastmittelgabe im color mode sowie im power mode

Bei 1 LK konnte insgesamt keine Perfusion dargestellt werden. Bei 6 LK war erst nach KM-Gabe ein Perfusionsmuster zu erkennen. Bei 13 LK konnte nach KM-Gabe durch Aliasing keine Perfusion mehr dargestellt werden.

4.4.1 Verteilung Perfusionsmuster nach Tschammler im color doppler mode vor Kontrastmittelgabe

Für den color mode ergibt sich vor Kontrastmittelgabe eine Sensitivität von 83 % mit 15 richtig positiv erkannten malignen LK. Der positive Vorhersagewert für Malignität liegt bei 75 %.

Als richtig negativ wurden 8 LK erkannt. Dies ergibt eine Spezifität von 61 %. Der negative Vorhersagewert liegt bei 72 %.

11 maligne LK wurden als unklar eingestuft. 4 benigne LK wurden ebenfalls als unklar eingestuft.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson besteht eine statistische Signifikanz ($p > 0.019$). In Tabelle 8 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 8: Darstellung der Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler (1-4: benigne; 5-8: maligne) im color mode vor KM-Gabe

Color mode vor KM-Gabe	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
Flussmuster 1-4	8	3	11
Flussmuster 5-8	5	15	20
unklar	4	11	15
Gesamt	17	29	46

4.4.2 Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler im power doppler mode vor Kontrastmittelgabe

Für den power mode ergibt sich mit 12 richtig positiv und 1 falsch negativ erkannten malignen LK eine Sensitivität von 92 %. Der positive Vorhersagewert liegt bei 86 %. 4 benigne LK wurden als richtig negativ eingestuft. Dagegen wurden 2 benigne LK als falsch positiv eingestuft. Die Spezifität liegt damit bei 67 %. Der negative Vorhersagewert ist 80 %.

2 benigne und 9 maligne LK wurden als unklar eingestuft.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson besteht eine statistische Signifikanz ($p < 0,012$).

In Tabelle 9 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 9: Darstellung der Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler (1-4: benigne; 5-8: maligne) im power mode vor KM-Gabe

Power mode vor KM-Gabe	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
Flussmuster 1-4	4	1	5
Flussmuster 5-8	2	12	14
unklar	2	9	11
Gesamt	8	22	30

4.4.3 Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler im color doppler mode nach Kontrastmittelgabe

Beim color mode wurden nach Kontrastmittelgabe 17 LK als richtig positiv erkannt. 4 LK wurden als falsch negativ eingestuft. Die Sensitivität beträgt 80 %. Der PPV beträgt 80 %.

7 benigne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 4 benigne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität liegt damit bei 63 % und der NPV liegt bei 63 %. 9 maligne LK und 5 benigne LK wurden als unklar eingestuft.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson besteht eine minimale statistische Signifikanz ($p < 0,042$). In Tabelle 10 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 10: Darstellung der Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler (1-4: benigne; 5-8: maligne) im color mode nach KM-Gabe

Color mode nach KM-Gabe	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
Flussmuster 1-4	7	4	11
Flussmuster 5-8	4	17	21
unklar	5	9	14
Gesamt	16	30	46

4.4.4 Verteilung der Perfusionsmuster im power doppler mode nach Kontrastmittelgabe

Nach Kontrastmittelgabe konnten 13 LK im power mode als richtig positiv erkannt werden. 3 maligne LK wurden falsch negativ eingestuft. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 81 % und ein PPV von 81 %.

4 benigne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 3 benigne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität beträgt 57 %. Der NPV liegt bei 57 %.

9 maligne und 3 benigne LK wurden als unklar eingestuft.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson besteht keine statistische Signifikanz ($p < 0,163$).

In Tabelle 11 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 11: Darstellung der Verteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler (1-4: benigne; 5-8: maligne) im power mode nach KM-Gabe

Power mode nach KM-Gabe	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
Flussmuster 1-4	4	3	7
Flussmuster 5-8	3	13	16
unklar	3	9	12
Gesamt	10	25	35

4.5 Ausgewählte Perfusionsmuster nach Tschammler vor und nach Kontrastmittelgabe im color doppler und power doppler mode

4.5.1 Zusammenhang der Dignität mit dem hilären Flussmuster (Typ 1 nach Tschammler) ermittelt über color doppler und power doppler mode vor und nach Kontrastmittelsubstitution

Getestet wurde auf Eignung als Zeichen für Benignität.

Darstellung des Perfusionsmusters 1 (ausschließlich hiläre Perfusion) nach Tschammler im color doppler mode vor KM-Substitution

Vor Kontrastmittelgabe konnten 10 LK im color mode als richtig positiv erkannt werden. 10 maligne LK wurden falsch negativ eingestuft. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 50 % und ein PPV von 52 %.

23 benigne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 9 maligne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität beträgt 72 %. Der NPV liegt bei 69 %. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch nicht signifikant aus ($p = 0,111$).

In Tabelle 12 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 12: Verteilung des Perfusionsmusters 1 (hiläre Perfusion) im color doppler mode vor KM-Gabe

Color mode vor KM-Gabe Muster 1	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
vorhanden	10	9	19
nicht vorhanden	10	23	33
Artefakt	0	0	0
Gesamt	20	32	52

Darstellung des Perfusionsmusters 1 (ausschließlich hiläre Perfusion) nach Tschammler im color doppler mode nach KM-Substitution

Vor Kontrastmittelgabe konnten 10 benigne LK im color mode als richtig positiv erkannt werden. 10 maligne LK wurden falsch negativ eingestuft. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 52 % und ein PPV von 50 %.

23 maligne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 10 maligne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität beträgt 68 %. Der NPV liegt bei 70 %.

1 LK war durch Aliasing nicht darstellbar. Bei 1 LK konnte insgesamt keine Perfusion dargestellt werden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch nicht signifikant aus ($p = 0,342$). In Tabelle 13 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 13: Verteilung des Perfusionsmusters 1 (hiläre Perfusion) im color doppler mode nach KM-Gabe

Color mode nach KM-Gabe Muster 1	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
vorhanden	10	10	20
nicht vorhanden	9	21	30
Artefakt	1	1	2
Gesamt	20	32	52

Darstellung des Perfusionsmusters 1 (ausschließlich hiläre Perfusion) nach Tschammler im power doppler mode vor KM-Substitution

Vor Kontrastmittelgabe konnten 6 LK im power mode als richtig positiv erkannt werden. 7 maligne LK wurden falsch negativ eingestuft. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 54 % und ein PPV von 46 %.

20 maligne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 7 maligne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität beträgt 74 %. Der NPV liegt bei 80 %. Bei 1 LK konnte insgesamt keine Perfusion dargestellt werden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch minimal signifikant aus ($p = 0,020$). Bei 13 LK war durch Aliasing keine Perfusion erkennbar. In Tabelle 14 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 14: Verteilung des Perfusionsmusters 1 (hiläre Perfusion) im power doppler mode vor KM-Gabe

Power mode vor KM-Gabe Muster 1	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
vorhanden	6	7	13
nicht vorhanden	5	20	25
Artefakt	9	5	14
Gesamt	20	32	52

Darstellung des Perfusionsmusters 1 (ausschließlich hiläre Perfusion) nach Tschammler im power doppler mode nach KM-Substitution

Nach Kontrastmittelgabe konnten 7 benigne LK im power mode als richtig positiv erkannt werden. 9 maligne LK wurden falsch negativ eingestuft. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 63 % und ein PPV von 44 %.

18 maligne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 4 maligne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität beträgt 74 %. Der NPV liegt bei 80 %. Bei 1 LK konnte insgesamt keine Perfusion dargestellt werden. Bei 13 LK war durch Aliasing keine Perfusion erkennbar. Bei 1 LK konnte insgesamt keine Perfusion dargestellt werden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch minimal signifikant aus ($p < 0,019$). In Tabelle 15 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 15: Verteilung des Perfusionsmusters 1 (hiläre Perfusion) im power doppler mode nach KM-Gabe

Power mode nach KM-Gabe Muster 1	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
vorhanden	7	9	16
nicht vorhanden	4	18	22
Artefakt	9	5	14
Gesamt	20	32	52

4.5.2 Zusammenhang der Dignität mit dem peripheren Flussmuster (Typ 8 nach Tschammler) ermittelt über color doppler und power doppler mode vor und nach Kontrastmittelsubstitution

Darstellung des Perfusionsmusters 8 (periphere Perfusion nach Tschammler) im color doppler mode vor KM-Substitution

Vor Kontrastmittelgabe konnten 26 maligne LK im color mode als richtig positiv erkannt werden. 6 maligne LK wurden falsch negativ eingestuft. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 81 % und ein PPV von 81 %.

14 benigne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 6 maligne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität beträgt 30 %. Der NPV liegt bei 19 %. Bei 1 LK konnte insgesamt keine Perfusion dargestellt werden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch signifikant aus ($p < 0,005$).

In Tabelle 16 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 16: Verteilung des Perfusionsmusters 8 (periphere Perfusion) im color doppler mode vor KM-Gabe

Color mode vor KM-Gabe Muster 8	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
vorhanden	6	26	32
nicht vorhanden	14	6	20
Artefakt	0	0	0
Gesamt	20	32	52

Darstellung des Perfusionsmusters 8 (periphere Perfusion nach Tschammler) im color doppler mode nach KM-Substitution

Nach Kontrastmittelgabe konnten 24 maligne LK im color mode als richtig positiv erkannt werden. 7 maligne LK wurden falsch negativ eingestuft. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 77 % und ein PPV von 80 %.

14 benigne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 6 maligne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität beträgt 33 %. Der NPV liegt bei 20 %. Bei 1 LK konnte insgesamt keine Perfusion dargestellt werden. Bei 2 LK konnte durch Aliasing keine Perfusion dargestellt werden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch signifikant aus ($p < 0,006$). In Tabelle 17 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 17: Verteilung des Perfusionsmusters 8 (periphere Perfusion) im color doppler mode nach KM-Gabe

Color mode nach KM-Gabe Muster 8	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
vorhanden	6	24	30
nicht vorhanden	12	7	19
Artefakt	2	1	3
Gesamt	20	32	52

Darstellung des Perfusionsmusters 8 (periphere Perfusion nach Tschammler) im power doppler mode vor KM-Substitution

Vor Kontrastmittelgabe konnten 21 maligne LK im color mode als richtig positiv erkannt werden. 6 maligne LK wurden falsch negativ eingestuft. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 77 % und ein PPV von 87 %.

3 benigne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 8 maligne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität beträgt 27 %. Der NPV liegt bei 14 %. Bei 13 LK war durch Aliasing keine Perfusion mehr darstellbar. Bei 1 LK konnte insgesamt keine Perfusion dargestellt werden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch signifikant aus ($p < 0,002$). In Tabelle 18 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 18: Verteilung des Perfusionsmusters 8 (periphere Perfusion) im power doppler mode vor KM-Gabe

Power mode vor KM-Gabe Muster 8	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
vorhanden	3	21	24
nicht vorhanden	8	6	14
Artefakt	9	5	14
Gesamt	20	32	52

Darstellung des Perfusionsmusters 8 (periphere Perfusion nach Tschammler) im power doppler mode nach KM-Substitution

Nach Kontrastmittelgabe konnten 21 maligne LK im color mode als richtig positiv erkannt werden. 6 maligne LK wurden falsch negativ eingestuft. Damit ergeben sich eine Sensitivität von 77 % und ein PPV von 87 %.

3 benigne LK wurden als richtig negativ erkannt, während 8 benigne LK als falsch positiv eingestuft wurden. Die Spezifität beträgt 27 %. Der NPV liegt bei 14 %. Bei 13 LK war durch Aliasing keine Perfusion mehr darstellbar.

Bei 1 LK konnte insgesamt keine Perfusion dargestellt werden. Bei 14 LK konnte durch Aliasing keine Perfusion dargestellt werden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch signifikant aus ($p < 0,002$). In Tabelle 19 wird das Ergebnis mithilfe einer Kreuztabelle dargestellt.

Tabelle 19: Verteilung des Perfusionsmusters 8 (periphere Perfusion) im power doppler mode nach KM-Gabe

Power mode nach KM-Gabe Muster 8	Histologie		Gesamt
	benigne	maligne	
vorhanden	3	21	24
nicht vorhanden	8	6	14
Artefakt	9	5	14
Gesamt	20	32	52

4.6 Zusammenhang der Dignität der Widerstandsindices RI und PI sowie der Flussgeschwindigkeiten PSV und EDV ermittelt vor und nach Kontrastmittelsubstitution

4.6.1 RI vor Kontrastmittelgabe

29 maligne LK und 17 benigne LK konnten vor KM-Gabe dargestellt werden. 6 LK waren nicht darstellbar.

Der Cut off für Malignität wurde nach dieser Formel bei $RI > 0,65$ festgelegt. Es ergibt sich eine Sensitivität von 86 % mit einer Spezifität von 63 %. In Abbildung 13 wird das Ergebnis mithilfe eines Boxplots dargestellt.

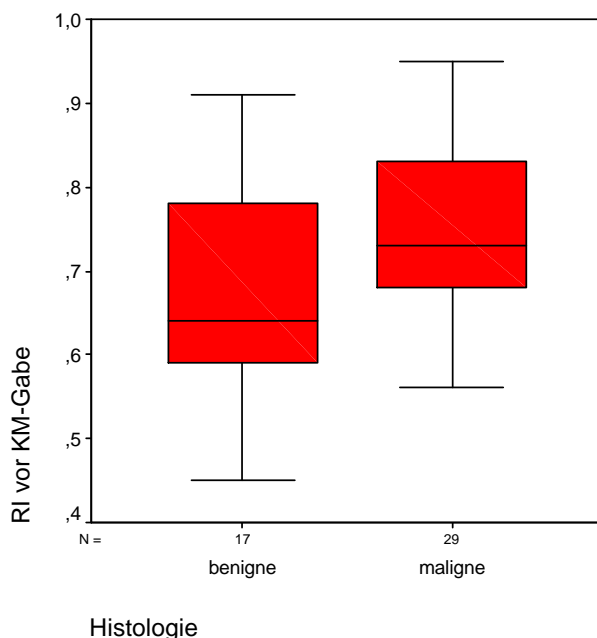


Abbildung 13: Darstellung des RI vor KM-Gabe in Beziehung zur Histologie. Im Boxplot wird die Verteilung der Messergebnisse für den RI unterteilt nach maligner und benigner Histologie dargestellt. Zusätzlich ist der Mittelwert eingezeichnet. Der durchschnittliche RI aller untersuchten LK liegt bei 0,72. Der Mittelwert für benigne LK für den RI vor KM-Gabe liegt bei 0,68 und für maligne LK bei 0,74. Der Cut off für Malignität wurde bei $RI > 0,645$ festgelegt.

4.6.2 RI nach Kontrastmittelgabe

29 maligne LK und 15 benigne LK konnten nach KM-Gabe dargestellt werden. 7 LK waren aufgrund von Artefakten nicht darstellbar. Bei 1 LK konnte keine Perfusion dargestellt werden. Der Cut off für Malignität für den RI liegt nach Kontrastmittelgabe bei $> 0,65$. Es ergibt sich eine Sensitivität von 86 % mit einer Spezifität von 40 %.

In Abbildung 14 wird das Ergebnis graphisch veranschaulicht.

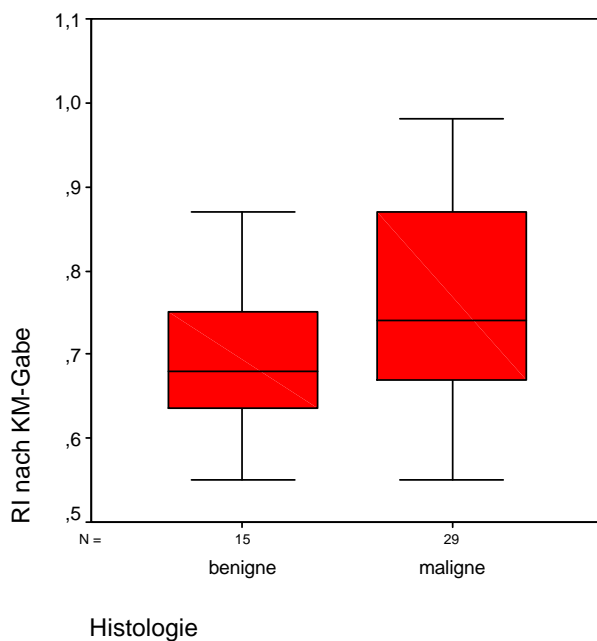


Abbildung 14: Darstellung des RI nach KM-Gabe in Beziehung zur Histologie. Im Boxplot wird die Verteilung der Messergebnisse für den RI unterteilt nach maligner und benigner Histologie dargestellt. Zusätzlich ist der Mittelwert eingezeichnet. Der durchschnittliche RI nach KM-Gabe aller untersuchten LK liegt bei 0,75. Der Mittelwert für benigne LK für den RI nach KM-Gabe liegt bei 0,28 und für maligne LK bei 0,77. Der Cut off für Malignität wird bei $RI > 0,645$ festgelegt.

4.6.3 PI vor Kontrastmittelgabe

28 maligne LK und 17 benigne LK waren darstellbar. 7 LK konnten nicht dargestellt werden. Der Cut off für Malignität wurde bei $PI > 1,05$ festgelegt. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 63 %. Bei einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,717 besteht eine statistische Signifikanz für den PI vor KM-Gabe. In Abbildung 15 wird das Ergebnis graphisch dargestellt.

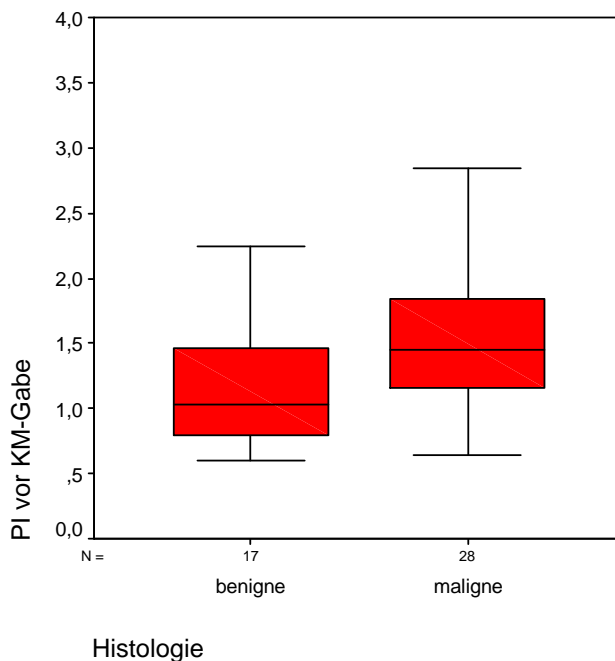


Abbildung 15: Darstellung des PI vor KM-Gabe in Beziehung zur Histologie. Im Boxplot wird die Verteilung der Messergebnisse für den PI unterteilt nach maligner und benigner Histologie dargestellt. Zusätzlich ist der Mittelwert eingezeichnet. Der durchschnittliche PI vor KM-Gabe für alle untersuchten LK lag bei 1,42. Der Mittelwert für benigne LK für den PI vor KM-Gabe liegt bei 1,12 und für maligne LK bei 1,58. Der Cut off für Malignität wurde bei $PI > 1,05$ festgelegt.

4.6.4 PI nach Kontrastmittelgabe

28 maligne LK und 15 benigne LK waren darstellbar. 9 LK konnten nicht dargestellt werden. Der Cut off für Malignität wurde bei $PI > 1,12$ festgelegt. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 53 %. Es besteht mit einer Fläche von 0,588 eine geringe statistische Signifikanz für den PI nach KM-Gabe. Die folgende Abbildung 16 veranschaulicht das Ergebnis.

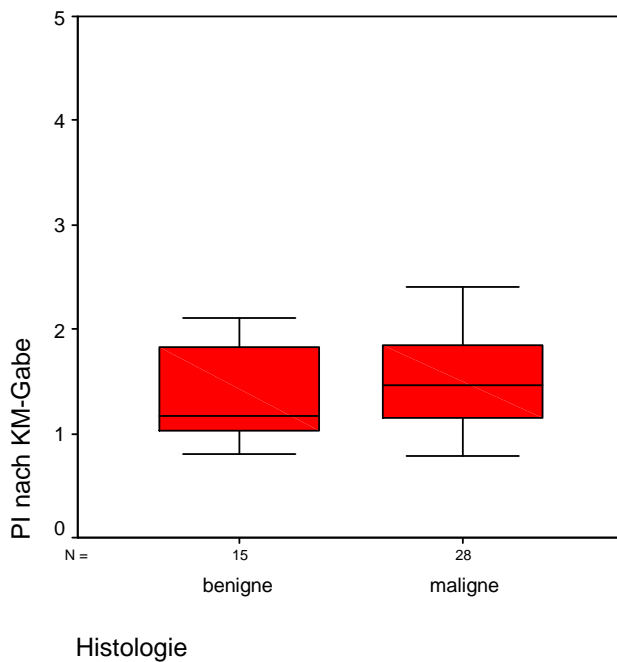


Abbildung 16: Darstellung des PI nach KM-Gabe in Beziehung zur Histologie. Im Boxplot wird die Verteilung der Messergebnisse für den PI unterteilt nach maligner und benigner Histologie dargestellt. Zusätzlich ist der Mittelwert eingezeichnet. Der durchschnittliche PI nach KM-Gabe für die Gesamtheit der untersuchten LK lag bei 1,56. Der Mittelwert für benigne LK für den PI nach KM-Gabe liegt bei 1,52 und für maligne LK bei 1,54. Der Cut off für Malignität wurde bei $PI > 1,12$ festgelegt.

4.6.5 EDV vor Kontrastmittelgabe

29 maligne LK und 17 benigne LK waren darstellbar. 6 LK konnten nicht dargestellt werden. Der Cut off für Malignität wurde bei $EDV > 2,5 \text{ cm/s}$ festgelegt. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von 62 % und eine Spezifität von 58 %. Mit der Fläche von 0,476 besteht keine statistische Signifikanz für den EDV vor KM-Gabe. Die folgende Abbildung 17 veranschaulicht das Ergebnis.

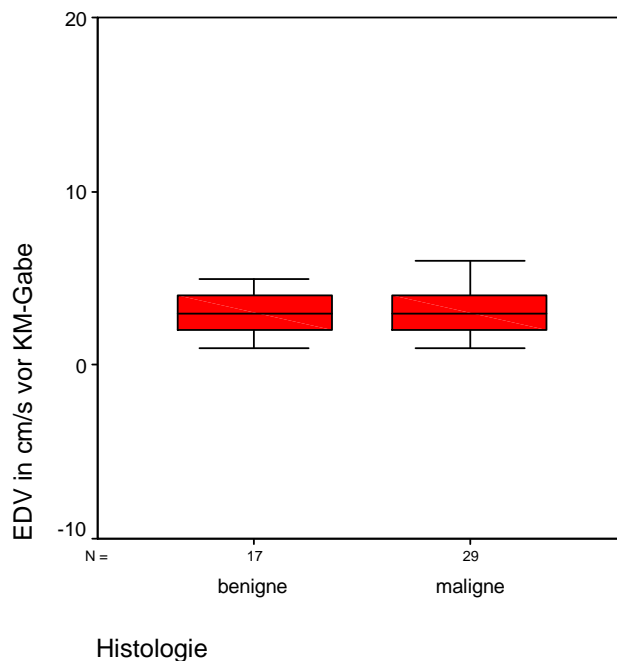


Abbildung 17: Boxplots der mittleren ermittelten enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten bei malignen und benignen LK. Darstellung des EDV vor KM-Gabe. Zusätzlich ist der Mittelwert eingezeichnet. Der durchschnittliche EDV vor KM-Gabe für alle untersuchten LK liegt bei 2,87 cm/s. Der Mittelwert für benigne LK liegt bei 2,64 cm/s. Der Mittelwert für maligne LK liegt bei 2,58 cm/s.

Der Cut off für Malignität wurde bei $EDV > 2,5 \text{ cm/s}$ festgelegt.

Die Fläche unter der ROC-Kurve beträgt 0,476 und ist damit nicht statistisch signifikant.

4.6.6 EDV nach Kontrastmittelgabe

29 maligne LK und 15 benigne LK waren darstellbar. 8 LK konnten nicht dargestellt werden. Der Cut off für Malignität wurde bei $EDV > 0,5 \text{ cm/s}$ festgelegt. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von 87 %. Die Fläche unter der ROC-Kurve beträgt 0,351 und ist damit nicht statistisch signifikant. Die folgende Abbildung 18 veranschaulicht das Ergebnis.

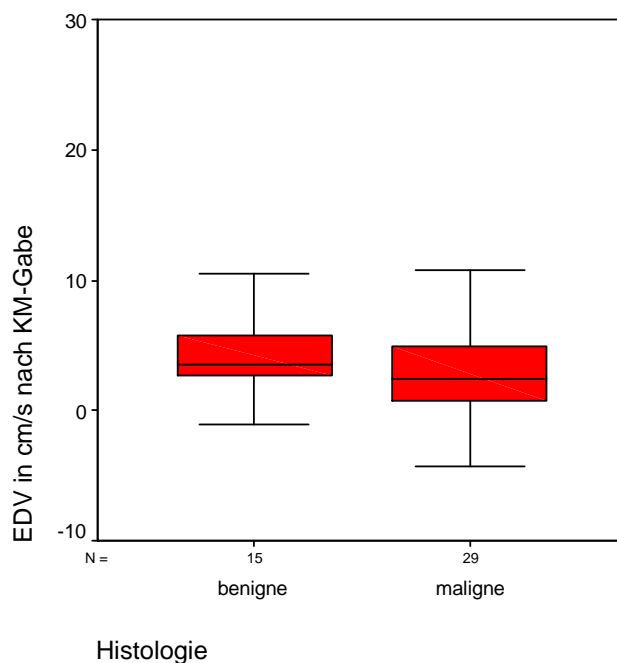


Abbildung 18: Boxplots der mittleren ermittelten enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten bei malignen und benignen LK.

Darstellung des EDV nach KM-Gabe in Beziehung zur Histologie. Im Boxplot wird die Verteilung der Messergebnisse für den EDV unterteilt nach maligner und benigner Histologie dargestellt. Zusätzlich ist der Mittelwert eingezeichnet. Der durchschnittliche EDV nach KM-Gabe für alle untersuchten LK lag bei 3,28 cm/s. Der Mittelwert für benigne LK liegt bei 4,96 cm/s. Der Mittelwert für maligne LK liegt bei 2,4 cm/s.

Der Cut off für Malignität wurde bei $EDV > 0,5 \text{ cm/s}$ festgelegt.

4.6.7 PSV vor Kontrastmittelgabe

29 maligne LK und 17 benigne LK waren darstellbar. 6 LK konnten nicht dargestellt werden. Dies ist in der folgenden Abbildung 19 dargestellt.

Der Cut off für Malignität wurde bei $PSV > 5,02 \text{ cm/s}$ festgelegt. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 29 %. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,498 und ist damit nicht statistisch signifikant.

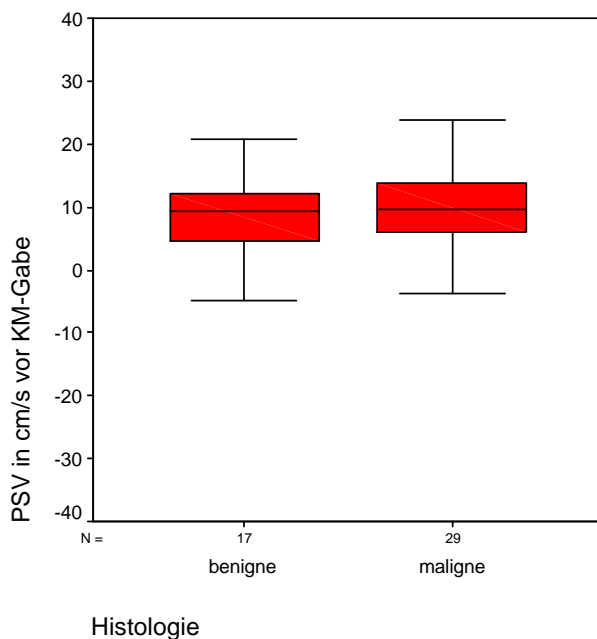


Abbildung 19: Darstellung des PSV vor KM-Gabe in Beziehung zur Histologie. Im Boxplot wird die Verteilung der Messergebnisse für den PSV unterteilt nach maligner und benigner Histologie dargestellt. Zusätzlich ist der Mittelwert eingezeichnet. Der durchschnittliche PSV vor KM-Gabe für alle untersuchten LK lag bei $8,43 \text{ cm/s}$. Der Mittelwert für benigne LK liegt bei $9,07 \text{ cm/s}$. Der Mittelwert für maligne LK liegt bei $8,05 \text{ cm/s}$. Der Cut off für Malignität wurde bei $PSV > 5,02 \text{ cm/s}$ festgelegt.

4.6.8 PSV nach Kontrastmittelgabe

29 maligne LK und 15 benigne LK waren darstellbar. 8 LK konnten nicht dargestellt werden. Der Cut off für Malignität wurde bei $PSV > 7,9 \text{ cm/s}$ festgelegt. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von 62 % und eine Spezifität von 27 %. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,446 und ist damit nicht statistisch signifikant. Dies ist in der folgenden Abbildung 20 dargestellt.

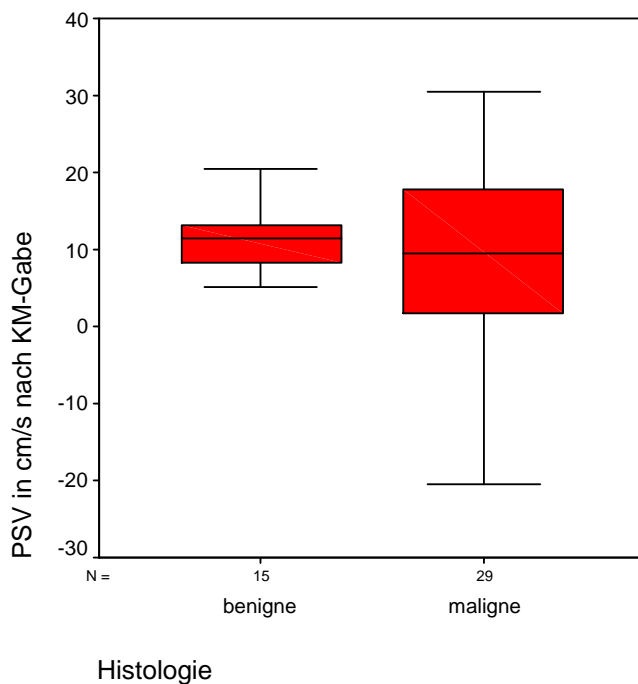


Abbildung 20: Boxplot-Darstellung der Messergebnisse des PSV nach KM-Gabe in Beziehung zur Histologie. Zusätzlich ist der Mittelwert eingezeichnet. Der durchschnittliche PSV nach KM-Gabe für alle untersuchten LK lag bei 8,79 cm/s. Der Mittelwert für benigne LK liegt bei 11,45 cm/s. Der Mittelwert für maligne LK liegt bei 7,79 cm/s. Der Cut off wurde bei $PSV > 7,9 \text{ cm/s}$ festgelegt.

4.7 Microvascular Imaging

Insgesamt konnten 32 von 52 LK mithilfe des MVI dargestellt werden. Bei den 20 übrigen LK war kein MVI-Loop darstellbar, da zu viele Artefakte auftraten.

Es waren jedoch nur bei 16 der 32 LK artefaktfreie Perfusionsmuster zu erkennen.

Die Differenzierung der der Studie zugrunde liegenden Perfusionsmuster von Tschammler et al. stellte eine große Schwierigkeit dar (Tschammler et al. 1996). Als eindeutig differenzierbar haben sich lediglich die Perfusionsmuster 1 und 8 herausgestellt.

Typ 1 nach Tschammler beschreibt die einfache hiläre Vaskularisation, das heißt ein einziges hiläres Gefäß.

Typ 8 nach Tschammler beschreibt das Vorhandensein von subkapsulären Gefäßen; ein oder mehrere Gefäßsegmente in der Peripherie, die nicht aus dem Hilusgefäß oder Längsgefäßen entspringen.

Durch keinen der MVI-Loops konnten zusätzliche entscheidende Informationen über die Lymphknotenperfusion gewonnen werden.

5 Diskussion

Die Ultraschalldiagnostik stellt das Mittel der Wahl zur orientierenden Untersuchung bei verdächtigen Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich dar. Sie ist ein gut verfügbares Verfahren, benötigt wenig Zeit, kommt ohne viel Materialaufwand aus, für den Patienten schmerzfrei und ohne Strahlenbelastung und sie gibt bei Durchführung durch einen erfahrenen Untersucher einen guten ersten Überblick über die Entität der Lymphknotenveränderungen (Ying und Ahuja et al. 2003).

5.1 Limitationen des CT und MRT bei der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen

Akoğlu et al. postulierten in ihrer Studie, dass CT und Ultraschall der klinischen Untersuchung überlegen sind (CT: Sensitivität 77,7 %, Spezifität 85,7 %, MRT: Sensitivität 80,4 %, Spezifität 59,2 %, Ultraschall: Sensitivität 70,7 %, Spezifität 81,4 %).

In dieser Studie war die Ultraschalldiagnostik ebenfalls dem MRT in der Detektion von Metastasen überlegen. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen CT- und Ultraschalldiagnostik festgestellt werden (Rottey et al. 2006, Akoğlu et al. 2005). Van Overhagen et al. stellten in ihrer Studie eine etwas höhere Sensitivität bei der Ultraschalldiagnostik im Vergleich zum CT fest (US: Sensitivität 100 %; CT: Sensitivität 83 %) (van Overhagen et al. 2004).

Die Daten zeigten, dass, obwohl CT, MRT und Ultraschall hohe Detektionsraten bei der Erkennung von Lymphknotenmetastasen aufwiesen, aber keine der genannten Methoden aufgrund der negativen Vorhersagewerte für die Detektion von Lymphknotenmetastasen zuverlässig genug ist (Akoğlu et al. 2005). Schröder et al. konnten feststellen, dass die Ultraschalldiagnostik mittels B-Bild und color-Doppler-Analyse der Vaskularisation der MRT-Diagnostik überlegen ist (Schröder et al. 2002).

Atula et al. zeigten, dass die Computertomographie dem MRT bei der Diskriminierung von Lymphknoten ebenfalls überlegen ist (Atula et al. 1997).

Mithilfe der Kombination von Computertomographie und Ultraschalldiagnostik lassen sich laut Haberal et al. die zuverlässigsten Aussagen hinsichtlich der Dignität suspekter Lymphknoten erreichen (Haberal et al. 2004). In einer Studie von Mack et al. zur MRT-Diagnostik von Lymphknoten werden eine runde Lymphknotenform und eine Größe über 10 mm als Indikatoren für Malignität angesehen.

Eine ovale Form und/oder das Vorhandensein eines Hilus werden hierbei als Zeichen für Benignität angesehen (Mack et al. 2007). Die Ultraschalldiagnostik ist dagegen in der Lage, eine Aussage über Lymphknoten zu treffen, die kleiner als 10 mm sind (Ahuja und Ying 2003).

5.2 Methodik: Patientenanzahl/Gerätetechnik (Frequenz)/Setting/Statistik

Aufgrund der in der vorliegenden Studie beobachteten Anfälligkeit der Bestimmung der Perfusionsparameter PSV und EDV z. B. durch Bewegung des Untersuchers oder des Patienten, Schlucken und Veränderung des Schallkopfdruckes auf die Haut ist davon auszugehen, dass eine große Patientenzahl notwendig ist, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen. Besonders für die Studien aus dem asiatischen Raum wurde eine große Anzahl Patienten untersucht. So erhoben Ying et al. in ihren Studien die Daten von über 1000 Patienten (Ying et al. 1999). Ahuja et al. untersuchten in einer Studie 101 maligne und 72 benigne Lymphknoten (Ahuja et al. 2003). Shirakawa et al. untersuchten insgesamt 129 suspekta Lymphknoten (Shirakawa et al. 2001). In den meisten Studien mit einer geringeren Anzahl an Patienten ($n < 50$) wurde keine Aussage zu PSV und EDV getroffen (Ludwig et al. 1998, Schulte-Altdorneburg et al. 2003).

Für die vorliegende Studie wurden ein 5-12-MHz-Linearschallkopf sowie ein 15-MHz-Schallkopf verwendet. Schallköpfe, die mit höheren Frequenzen wie z. B. 10 MHz arbeiten, eignen sich für die Untersuchung von sehr oberflächlich gelegenen Strukturen, da sie in diesem Bereich eine höhere Auflösung bieten. Ein konvexer 5-MHz-Schallkopf kann für die Beurteilung von tiefer gelegenen Strukturen (beispielsweise paraaortale Lymphknoten) sinnvoll sein (Ahuja und Ying 2003). In den größeren Studien verwendeten beispielsweise Ying et al. einen 5-10-MHz-Schallkopf und Shirakawa et al. einen 7,5-12-MHz-Schallkopf (Ahuja und Ying 2003, Shirakawa et al. 2001, Ahuja et al. 2001, Ho et al. 2000).

Für die Durchführung der Untersuchung hat sich die Standardlagerung bewährt. Der Patient befindet sich in Rückenlage mit leicht rekliniertem Kopf durch ein im Bereich der Schulterblätter positioniertes Polster. Dieses Setting wird allgemein in allen Studien angewandt und bietet dem Patienten eine relativ angenehme Körperposition bei guter Erreichbarkeit der zu untersuchenden Regionen des Kopf-Hals-Bereiches (Ying und Ahuja et al. 2003).

Die in der vorliegenden Studie für die Auswertung der B-Mode-Zeichen verwendeten Kreuztabellen bieten die Möglichkeit, zwei- oder mehrdimensionale Häufigkeitsverteilungen darzustellen und auf Signifikanz zu prüfen (Bühl und Zöfel, 2001). Als Testverfahren wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt - ein nichtparametrisches Testverfahren, das wesentlich geringere Anforderungen an die Verteilung der Werte in der Grundgesamtheit (Normalverteilung und Varianzhomogenität) stellt als parametrische Tests. Zudem reicht es aus, dass die Daten ordinal oder nominal skaliert vorliegen. Diesen Vorteilen steht allerdings eine geringere Informationsausschöpfung bei den Variablen als Nachteil gegenüber (Bühl und Zöfel 2001).

Die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve ist eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien. Die ROC-Kurve stellt die Abhängigkeit der Effizienz von der Fehlerrate dar. Sie ist eine Methode zur Grenzwertoptimierung, beispielsweise bei einem dichotomen (semi-)quantitativen Merkmal. Sie ist eine Anwendung der Signalentdeckungstheorie (Ulrich Abel 1993).

5.3 Sonographische B-Bild-Kriterien

5.3.1 S:L-Index

In der englischsprachigen Literatur wird zu einem großen Teil auf den S:L-Index zurückgegriffen. Ein runder LK hat den S:L-Index 1,0. Je ovaler der LK wird, desto geringer ist der S:L-Index. In unserer Studie wurde der Cut off für Malignität mithilfe einer ROC-Kurve bei $> 0,480$ festgelegt.

Hier ergibt sich eine Sensitivität von 65 % mit Spezifität von 15 %.

Dieses Ergebnis ist im Vergleich mit der Literatur stimmig. Ahuja und Ying, die Studien mit einer besonders großen Anzahl an Probanden durchgeführt haben, legten den Cut off für Malignität bei $> 0,5$ fest. Allerdings weisen sie in ihrer Studie darauf hin, dass submandibuläre und LK, die in der Glandula parotis lokalisiert sind, für gewöhnlich eine runde Form aufweisen und damit der S:L-Index keine Aussagekraft bezüglich der Malignität besitzt. Sie schlagen die Kombination von S:L-Index und maximalem Breitendurchmesser vor (Ying et al. 1999).

In einer anderen Studie schlugen Ying et al. verschiedene Cut offs für die verschiedenen Lokalisationen der Halsregion vor: submental 0,5, submandibulär 0,7, Parotisregion 0,5, oberes Halsdreieck 0,4, mittleres Halsdreieck 0,3 und hinteres Halsdreieck 0,4. In diese Studie flossen Untersuchungen von 1143 benignen LK ein (Ying et al. 1999). In einer Studie von Arijj et al. wurde der Cut off bei 0,65 festgelegt (Arijj et al. 1998). Hrazdira et al. und Zenk et al. stellten ebenfalls fest, dass eine runde Form (S:L-Index nahe 1) ein Zeichen für Malignität darstellt (Hrazdira et al. 2005, Zenk et al. 2007). Steinkamp et al. stellten fest, dass das Vorhandensein von Mikrometastasen durch den S:L-Index nicht erfasst wird (Steinkamp et al. 1995). In der vorliegenden Studie wurde die Lokalisation der LK in einer Topographie der Halsregion eingezeichnet. Aufgrund der wesentlich geringeren Fallzahl von $n = 52$ und der damit verbundenen mangelnden statistischen Aussagefähigkeit wurde jedoch auf die Berechnung eines S:L-Index für die unterschiedlichen Lokalisationen verzichtet.

Der S:L-Index eignet sich gut, um sich einen ersten Überblick und Eindruck hinsichtlich der Dignität der untersuchten LK zu machen.

Grundsätzlich ist festzustellen, dass der S:L-Index in Kombination mit den anderen signifikanten B-Mode-Zeichen und der Beurteilung der Perfusionsmuster nach Tschammler et al. eine schnell berechenbare und gut nachvollziehbare Methode zur Differenzierung der LK darstellt.

5.3.2 B-Bild-Morphologie und Homogenität - Echogenität

Die Beurteilung der morphologischen Parameter „Homogenität„ und „Echogenität“ der suspekten LK durch B-Bild-Sonographie zeigte in unserer Untersuchung, dass eine genaue Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen der LK nicht möglich ist. Es ergab sich keine statistische Signifikanz ($p = 0,136$).

In der Literatur wird beschrieben, dass metastatische LK im Allgemeinen hypodens im Vergleich zum umliegenden Muskelgewebe erscheinen (Ying et al. 1996, Ahuja et al. 1997). Eine Ausnahme scheint die Gruppe der Schilddrüsenkarzinome darzustellen, die hyperdens imponieren (Ahuja et al. 1996). Das Schilddrüsenkarzinom bildet auch in den LK-Metastasen Thyreoglobulin, so dass bei Anreicherung dieses Thyreoglobulins im LK eine Hyperdensität entsteht. Bei hyperdensen LK im Kopf-Hals-Bereich sollte demzufolge eine Diagnostik der Schilddrüse hinsichtlich eines Malignomverdachtes durchgeführt werden.

Lymphomatöse LK wurden in vorherigen Studien als pseudozystisch beschrieben (Ying et al. 1996, Bruneton et al. 1987). Sie erscheinen hypodens mit einem posterioren Enhancement. Durch neuere technisch verbesserte Schallköpfe konnte jedoch gezeigt werden, dass es sich hierbei vielmehr um eine intranodale Verzweigung als um Pseudozyten handelt (Ahuja et al. 2001). Tuberkulös infiltrierte Lymphknoten sind meist hypodens, was mit dem häufigen Auftreten von intranodalen zystischen Veränderungen in Verbindung gebracht wird (Ahuja und Ying 2000, Ahuja et al. 1995, Ahuja und Ying 2003).

Homogene Binnenstrukturen fanden sich in der vorliegenden Studie in nahezu gleichem Anteil sowohl in malignen als auch in benignen LK.

Es ist wichtig hierbei anzumerken, dass die Differenzierung zwischen Homogenität und Heterogenität von verschiedenen Faktoren mehr oder weniger stark abhängig sind. So erfolgt die Differenzierung nach subjektiver Beurteilung durch einen Untersucher. Auch die Qualität des zur Untersuchung herangezogenen Ultraschallgerätes trägt entscheidend zur Differenzierung bei.

Dieses Ergebnis lässt sich durch verschiedene andere Studien untermauern (Adibelli et al. 1998, Chikui et al. 2000). Jedoch haben andere Studien versucht zu belegen, dass reaktiv veränderte LK dazu neigen, homogen und gut definiert zu sein, während metastatische LK meist heterogen und zur Umgebung schlecht abgrenzbar zur Darstellung kommen (Moritz et al. 1999, Brnić 2004, Chan et al. 2007). In anderen Studien wird jedoch belegt, dass metastatisch und lymphatisch infiltrierte LK vorwiegend scharf begrenzt darstellbar sind (Ahuja et al. 2002).

Dazu ist jedoch hinzuzufügen, dass es darauf ankommt, wieweit die intranodale Nekrose eines malignen LK fortgeschritten ist. Die Binnenstruktur eines LK erscheint zu Beginn, wenn die Nekrose noch klein ist, eher heterogen, während der LK homogen imponiert, wenn die intranodale Nekrose den LK fast vollständig ausfüllt (Ahuja und Ying 2003). Leboulleux et al. stellten fest, dass Hyperechogenität allein nicht als Zeichen für Malignität gewertet werden kann (Leboulleux et al. 2007).

5.3.3 B-Bild-Morphologie und Verkalkung

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt nur wenige Kalzifikationen in Lymphknoten gefunden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson fiel statistisch nicht signifikant aus ($p = 0,622$). In der Literatur wird ebenfalls beschrieben, dass Verkalkungen nur selten vorkommen, jedoch gehäuft sowohl beim papillären als auch beim medullären Karzinom der Schilddrüse (Gooding 1993, Ahuja et al. 1995, Ahuja et al. 1997) auftreten.

Ca. 50-69 % der LK-Metastasen von papillären Schilddrüsenkarzinomen zeigen intranodale Kalzifikationsherde. Auch Kuna et al. bezeichnen das Vorhandensein von intranodalen Kalzifikationen als Zeichen für Malignität. Sie untersuchten in ihrer Studie 631 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen (Kuna et al. 2006).

Kalzifikationen können aber auch durch andere Primärtumore sowie nach Applikation einer Chemotherapie oder bei Tuberkulosebefall hervorgerufen werden (Bruneton et al. 1987, Ahuja et al. 1997). Die Kalzifikationen stellen sich gewöhnlich punktuell und peripher lokalisiert dar und zeigen meist einen feinen Schallschatten. Zur Darstellung feinsten Verkalkungen ist allerdings ein hochempfindlicher, hochauflösender Schallkopf notwendig (Ahuja et al. 1995, Ahuja et al. 1997). Nach einer neueren Studie von Chan et al. ist das Vorhandensein von intranodalen Mikrokalzifikationen ein Hinweis für Malignität (Chan et al. 2007). Zusammenfassend ist festzustellen, dass Kalzifikationen als Hinweis auf suspekter Veränderung der intranodalen Struktur zu sehen sind. Sie sollten jedoch nur in Verbindung mit den anderen B-Mode-Zeichen und der Anamnese und Klinik des Patienten interpretiert werden.

5.3.4 B-Bild-Morphologie und Nekrose

Es ergab sich bezüglich dieses Merkmals in unserer Studie eine ausreichende Sensitivität von 65 % mit einer Spezifität von 80 % bei einem positiven Vorhersagewert von 84 % und einem negativen Vorhersagewert von 59 %.

Der errechnete Chi-Quadrat-Test nach Pearson war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis korreliert mit den Aussagen der Literatur. Man erklärt das Auftreten der Nekrosen mit dem intranodalen Tumorzerfall durch mangelnde Versorgung der Tumormassen mit Blut (Tschammler und Hahn 1999).

Nach Som und Evans et al. werden intranodale zystisch erscheinende Nekrosen unabhängig von der Lymphknotengröße als normalerweise nicht in benignen LK vorkommend eingestuft (Som 1987, Evans et al. 1993, Leboulleux et al. 2007).

Intranodale Nekrosen treten häufig als Spätzeichen im Zuge der fortschreitenden Tumorprogression auf und erscheinen sonographisch als scharf abgegrenzte hypodense intranodale Areale. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass in der vorliegenden Studie bei 11 von 32 malignen LK keine Nekrosen darstellbar waren, denn die Ausprägung von intranodalen Nekrosen ist abhängig vom Grad der Tumorprogression. Frühe Metastasen weisen entweder noch keine oder sehr kleine Nekrosen auf, die eher als Inhomogenitäten imponieren, aber noch nicht ausreichend verlässlich zu differenzieren sind. Nekrosen finden sich hauptsächlich in Lymphknotenmetastasen von epithelialen Tumoren (DePeña et al. 1990, Olsen et al. 1988), tuberkulösen LK und metastasierten LK von papillären Schilddrüsenkarzinomen (Kuna et al. 2006). Zentrale Nekrosen, die größer als 3 mm sind, weisen laut Moritz et al. mit einer Sensitivität von 74 % und einer Spezifität von 100 % auf Malignität hin (Moritz et al. 2000). In einer Studie von Chan et al. wird die Kombination von intranodalen zystischen Veränderungen, peripherer Vaskularisation, Abwesenheit eines Hiluszeichens und das Vorhandensein von intranodalen Mikrokalzifikationen als Zeichen für Malignität angesehen (Chan et al. 2007).

5.3.5 B-Bild-Morphologie und Hilusbildung

Die Existenz eines Hilus ist im Ergebnis der vorliegenden Studie ein sicheres Benignitätszeichen, während das Fehlen eines Hilus nicht mit derselben diagnostischen Güte auf Malignität hindeutet. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p < 0.001$). Diese Aussage deckt sich wiederum mit den in der Literatur beschriebenen Resultaten. So lässt sich laut Ying et al., die Studien mit großen Fallzahlen publiziert haben, ein echogener Hilus in den meisten benignen LK gut darstellen (Ying et al. 1996). Sie postulieren eine Häufigkeit des Hiluszeichens von benignen LK von 75-100 %. Kuna et al. bezeichnen die Abwesenheit eines Hiluszeichens als Kriterium für Malignität (Kuna et al. 2006). Solbiati et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass nur 4 % der metastasierten LK ein Hiluszeichen aufwiesen (Solbiati et al. 1992, Chikui et al. 2000). Ying et al. weisen jedoch darauf hin, dass das Ergebnis maßgeblich von der Größe des zu untersuchenden LK abhängig ist.

Das Hiluszeichen ist bei einem gleich auflösenden Schallkopf in größeren LK für gewöhnlich leichter darzustellen als in kleinen LK. Ying et al. versuchen diesen Umstand damit zu erklären, dass kleine LK nicht genug Gewebswiderstand für die Ultraschallwellen bieten, um eine echogene Struktur wie das Hiluszeichen darstellbar werden zu lassen. In diesem Zusammenhang stellten sie fest, dass bei ca. 90 % der benignen LK mit einem Durchmesser größer als 5 mm ein Hiluszeichen darstellbar ist (Ying et al. 1996). Vasallo et al. konnten nachweisen, dass Ansammlungen von Gefäßsinusoiden das morphologische Korrelat zum echogenen Hiluszeichen darstellen (Vasallo et al. 1992). Solbiati et al. stellten in ihren Untersuchungen ebenfalls fest, dass das Hiluszeichen durch Sinusoide, kleine intranodale Arterien, Venen und Fettgewebe entsteht (Solbiati et al. 1992). Rubaltelli et al. beschreiben, dass das Vorhandensein von Fettgewebe nicht notwendig ist, um ein Hiluszeichen darstellen zu können. Einzig notwendig ist die Anwesenheit der intranodalen Sinusoide. Ein nichtvorhandener Hilus ist jedoch kein Zeichen für eine insgesamt nichtvorhandene Perfusion (Ahuja et al. 2001, Rubaltelli et al. 1990). Dies war auch in der vorliegenden Studie zu beobachten.

Ahuja und Ying schlagen vor, die B-Mode-Kriterien Abwesenheit eines Hilus, S:L-Index > 0,5 und zystische intranodale Nekrose zu kombinieren, um Lymphknoten zu differenzieren. Sie erreichten in ihrer Studie eine Sensitivität von 95 % (Ahuja und Ying 2002).

5.3.6 B-Bild-Morphologie und Verbackungen

In der vorliegenden Studie erwies sich das Zeichen „Verbackungen“ als statistisch signifikant ($p < 0,001$) mit einer akzeptierbaren Sensitivität von 69 % und einer Spezifität von 85 %. In der vorliegenden Studie konnte beobachtet werden, dass Verbackungen häufig bei großen Lymphknoten in fortgeschrittenem Stadium auftraten. Es wurde aufgrund dessen die These entwickelt, dass Verbackungen, vorausgesetzt, dass keine Behandlung durch Bestrahlung oder Chemotherapie stattgefunden hat, als Spätzeichen für Malignität angesehen werden könnten. Verbackungen könnten ebenfalls als Tumorprogress vom primär befallenen Lymphknoten auf die umgebenden Lymphknoten gedeutet werden. Zur Verifikation dieser These sind allerdings weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Lymphknoten notwendig.

In der Literatur werden Verbackungen ebenfalls als Kriterium für Malignität gewertet. Gründe hierfür könnten das die LK-Grenzen überschreitende Tumorwachstum und entzündliche perinodale Prozesse sein. Nach Pombo und Ahuja sind Verbackungen und Bildung von so genannten Lymphknotenpaketen besonders häufig bei tuberkulös infiltrierten Lymphknoten anzutreffen (Pombo et al. 1992, Ahuja et al. 1997). Verbackungen von LK können zudem auch bei Zustand nach Tumorbestrahlung vorkommen (Ahuja et al. 1996, Ahuja und Ying 2002).

5.3.7 B-Bild-Morphologie und Abgrenzbarkeit zur Umgebung

In der vorliegenden Arbeit war die Abgrenzbarkeit der Lymphknoten von der Umgebung ohne diskriminatorische Aussage ($p < 0,375$). Dies ist unter anderem zurückzuführen auf den unterschiedlichen Grad der Invasivität in die Umgebung. Zudem ist anzumerken, dass schlecht abgrenzbare Lymphknoten, wie in der vorliegenden Studie sichtbar wird, selten vorkommen. Zur sicheren Beurteilbarkeit dieses Zeichens ist eine größere Anzahl an Patienten notwendig. In der Literatur werden unscharfe Lymphknotengrenzen gehäuft bei Tuberkulosebefall beschrieben (Shozishima et al. 1990). Ishii et al. bringen dies mit Ödembildung und unspezifischen Entzündungsreaktionen in der Lymphknotenumgebung in Verbindung. Dagegen scheinen maligne infiltrierte LK, wenn kein infiltratives Tumorwachstum in die Umgebung stattgefunden hat, scharf gegenüber ihrer Umgebung abgegrenzt zu sein (Ishii et al. 1989, Hrazdira et al. 2005). Man versucht dies mit einem Anstieg der Impedanz zwischen tumorinfiltriertem Lymphknoten und umgebendem Gewebe zu erklären. Ahuja und Ying stellten jedoch in einer neueren Studie fest, dass das Vorhandensein einer unscharfen Lymphknoten-Gewebe-Grenze die Bedingungen, ein Kriterium für Malignität zu sein, zwar nicht erfüllt, aber Hinweis auf extrakapsuläres Wachstum sein kann, welches wiederum einen wichtigen Hinweis für die allgemeine Prognose des Patienten liefern kann (Ahuja und Ying 2002).

5.3.8 B-Bild-Morphologie und Weichteilödem

In der vorliegenden Studie erwies sich das Zeichen „Weichteilödem“ als nicht hilfreich, um eine Aussage über die Dignität der untersuchten Lymphknoten zu machen ($p < 0,271$). Das Zeichen wird in der Literatur kaum erwähnt. Ahuja und Ying fanden bei tuberkulösen LK in 38-49 % ein den LK umgebendes Weichteilödem, während dieses bei lymphomatösen LK nicht vorkam.

Sie vermuteten, dass das Ödem hier durch eine perinodale Entzündungsreaktion entsteht. Metastatisch infiltrierte LK können als Reaktion auf die Tumorf infiltration des LK ebenfalls ein Weichteilödem entwickeln. Ein umgebendes Weichteilödem kann zudem bei Zustand nach Tumorbestrahlung vorkommen (Ahuja et al. 1997, Ahuja und Ying 2002). Somit ist das Zeichen als sehr unspezifisch anzusehen und sollte nur in Verbindung mit reliablen B-Mode-Zeichen interpretiert werden.

5.4 Perfusionsmuster, Widerstandsindices und Flussgeschwindigkeiten vor und nach Kontrastmittelgabe

Die Darstellbarkeit von Blutgefäßsignalen und den Flussgeschwindigkeitsparametern EDV, PSV, RI, PI steigt mit zunehmender Größe der Lymphknoten. Der Grad der Perfusion ist nicht von Alter oder Geschlecht abhängig (Ahuja und Ying 2000). Die Nachweisbarkeit von Flussignalen sowie Widerstandsindices ist jedoch bei älteren Personen signifikant höher. Ahuja und Ying gehen davon aus, dass die Blutgefäße der LK bei älteren Personen aufgrund von atherosklerotischen Gefäßveränderungen weniger gut komprimierbar sind und sich aufgrund dessen Flusssignale besser darstellen lassen. PSV und EDV variieren jedoch nicht mit dem Alter und sind ebenfalls nicht geschlechtsspezifisch.

5.4.1 Perfusionsmuster im color doppler mode und power mode vor und nach Kontrastmittelgabe

Der vorliegenden Studie lagen die 8 Perfusionstypen von Tschammler et al. zugrunde (Tschammler et al. 1996). Flussmuster 1-4 wurden als benigne und 5-8 als maligne zusammengefasst und mit der Histologie verglichen.

Für color und power doppler mode ergaben sich in der vorliegenden Studie jeweils vor und nach Kontrastmittelgabe vergleichbare Ergebnisse. Beim power mode stellte sich die statistische Signifikanz etwas geringer dar. Dies erklärt sich dadurch, dass im power mode bei 14 der insgesamt 51 untersuchten Lymphknoten aufgrund von Aliasing schon vor Kontrastmittelgabe keine Perfusion mehr darstellbar war. Der power mode fiel im Vergleich zum color mode damit als wesentlich sensibler und anfälliger für Artefakte auf.

Das im power doppler mode mehr intranodale Flusszeichen als im color doppler mode darstellbar sind, aber der diagnostische Nutzwert aufgrund des erhöhten Risikos für falsch positive Signale und Aliasing geringer ausfällt, kann durch eine Studie von Tschammler et al. untermauert werden (Tschammler et al. 2002).

Für die Flussmuster 1 - hiläre Perfusion - und 8 - periphere Perfusion - wurden separate Statistiken erstellt. Für das Flussmuster 1 ergab sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowohl im color mode als auch im power mode statistische Signifikanz für Benignität. Für Flussmuster 8 ergab sich in color und doppler mode statistische Signifikanz für Malignität.

Mithilfe der Literatur können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit besonders im Bezug auf Flussmuster 1 und 8 untermauern. Steinkamp et al. konnten nachweisen, dass reaktive LK eine zentrale Perfusion zeigen, während Metastasen zu einer erhöhten peripheren Perfusion neigen. Lymphome zeigten dagegen in dieser Studie sowohl eine Perfusion im Hilusbereich als auch eine periphere Perfusion. Sie stellten fest, dass die power-doppler-Sonographie noch nicht in der Lage ist, kleine (< 8 mm) nichtnekrotische Metastasen oder Mikrometastasen von reaktiven LK zu unterscheiden (Steinkamp et al. 2002).

Ahuja und Ying, Hrazdira et al. und Zenk et al. konnten in ihren Studien statistisch signifikant feststellen, dass die meisten der untersuchten LK-Metastasen eine kapsuläre und damit periphere Vaskularisation aufwiesen (kapsulär 16 % und gemischt kapsulär-hilär 78 %) (Ahuja und Ying 2003, Hrazdira et al. 2005, Zenk et al. 2007, Dangore et al. 2008). Tschammler et al. beschreiben dieses Bild als „perfusional gap“-intranodale Perfusionslücke. Dieser Befund entspricht histopathologisch einer intranodalen Nekrose durch überschießendes Tumorwachstum und Keratinbildung (Tschammler et al. 1999). Die Mehrheit der reaktiv veränderten LK zeigte eine hiläre Perfusion (Ahuja et al. 2001, Sato et al. 1998, Dangore et al. 2008). Auch eine Studie von Wu et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen.

Benigne Lymphadenopathien (87 %), tuberkulös veränderte LK (72 %) und Lymphome (71 %) zeigten hier ein avaskuläres oder hiläres Perfusionsmuster, während metastatisch veränderte LK eine periphere (11 %), gemischte (53 %) oder vereinzelt über den gesamten LK verteilte (26 %) Perfusion zeigten (Wu et al. 1998). Ahuja et al. stellten fest, dass die Untersuchung der Verteilungsmuster der intranodalen Perfusion nützlicher und sinnvoller als RI oder PI bei der Differenzierung von LK-Veränderungen einzuschätzen ist (Ahuja et al. 2001, Dragoni et al. 1999). Ahuja und Ying stellten in einer ihrer Studien fest, dass der Einsatz der power-doppler-Sonographie in der klinischen Routine dann erfolgen sollte, wenn durch die Beurteilung der B-Bild-Zeichen keine eindeutige Dignitätszuordnung möglich ist (Ahuja und Ying 2003).

Die Gabe von Kontrastmittel erbrachte in der vorliegenden Studie keine zusätzlichen Informationen zur Diskriminierung zwischen benignen und malignen LK-Veränderungen. Schulte-Altedorneburg et al. und Zenk et al. kommen in ihren Studien zum gleichen Ergebnis. Obwohl durch die Gabe eines Ultraschallkontrastmittels mehr intranodale Flusszeichen darstellbar sind, wird der diagnostische Wert dadurch nicht erhöht (Schulte-Altedorneburg et al. 2003, Zenk et al. 2007). Zudem fiel in der vorliegenden Arbeit auf, dass die Gabe von Kontrastmittel ein hohes Maß an Compliance vonseiten des Patienten erfordert. Selbst geringe Bewegungen, wie Drehen des Kopfes, tiefes Atmen oder Schlucken, führen zu Artefakten, die eine Auswertung unmöglich machen. Besonders für Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich stellt dies eine nicht zu unterschätzende Belastung dar. Außerdem erhöht sich die Untersuchungsdauer durch die Kontrastmittelanwendung, was für das Zeitmanagement in der alltäglichen Praxis zu Schwierigkeiten führt. Stoeckelhuber et al. bezeichnen hingegen die Gabe von Kontrastmittel als einfach anzuwendendes kostengünstiges und gut verfügbares Verfahren zur Differenzierung maligner und benigner Lymphknoten (Stoeckelhuber et al. 2006). Schmid-Wendtner et al. stellten ebenfalls in einer Studie über LK-Metastasen von malignen Melanomen fest, dass die Gabe von Kontrastmittel helfen kann, die LK-Metastasen von Hämangiomen oder Seromen zu unterscheiden (Schmid-Wendtner et al. 2002).

Letztendlich sollte die Gabe von Kontrastmittel von Fall zu Fall abgewogen werden. Sie eignet sich nicht für die tägliche Routine, da kaum zusätzliche Informationen gewonnen werden können und eine hohe Compliance der Patienten erforderlich ist.

5.4.2 Widerstandsindices RI/PI vor und nach Kontrastmittelgabe

Der Cut off für Malignität wurde mithilfe einer ROC-Kurve für den RI vor Kontrastmittelgabe bei $RI > 0,65$ festgelegt mit einer daraus folgenden Sensitivität von 86 % und Spezifität von 63 %. Der Cut off für Malignität wurde vor Kontrastmittelgabe bei $PI > 1,05$ festgelegt. Die dabei erreichte Genauigkeit entspricht den RI-basierten Kalkulationen. Die Gabe von Kontrastmittel erbrachte in der vorliegenden Studie keinen Vorteil bei der Differenzierung zwischen malignen und benignen LK-Veränderungen. Es ergab sich nur eine geringe Signifikanz für den RI und den PI sowohl vor als auch nach KM-Gabe. Dieses Ergebnis ist auf die im Vergleich zu anderen Studien geringere Fallzahl an LK zurückzuführen. Es ist jedoch die Tendenz zu erkennen, dass maligne LK einen höheren RI und PI aufweisen. In der Literatur wird beschrieben, dass metastatische LK einen hohen RI ($> 1,0$) und einen hohen PI ($> 1,5$) zeigen. In einer Studie von Choi et al. zeigten alle untersuchten LK eine Vaskularisation. Bei malignen LK war hier der durchschnittliche RI $0,92 \pm 0,23$. Bei benignen LK betrug der durchschnittliche RI dagegen $0,59 \pm 0,11$. Der durchschnittliche PI betrug $2,66 \pm 1,59$ bei malignen LK und $0,90 \pm 0,23$ bei benignen LK. Benigne LK zeigten hingegen in dieser Studie in allen Fällen einen niedrigen RI ($< 0,8$) und einen niedrigen PI ($< 1,5$). Es wurde festgestellt, dass sich sowohl RI als auch PI von malignen und benignen LK signifikant unterscheiden (Choi et al. 1995). Ahuja et al. beschreiben ebenfalls einen höheren RI und PI bei durch Metastasen infiltrierten LK (RI, $0,81 \pm 0,11$; PI, $1,89 \pm 0,89$) als bei reaktiv vergrößerten LK (RI, $0,65 \pm 0,08$; PI, $1,07 \pm 0,26$) (Ahuja und Ying 2003, Hrazdira et al. 2005). Allerdings weisen sie in ihrer Studie auf eine Überlappung der Messwerte sowohl von RI als auch PI hin, welches deren Bedeutung für die Dignitätsklassifizierung verringert (Ahuja et al. 2001). Auch Brnic und Hebrang weisen daraufhin, dass nur extreme Cut offs für RI ($RI > 0,8$) und PI ($PI > 1,8$) ausreichende Sensitivität und Spezifität bringen (Brnic und Hebrang 2003). Dies konnte auch in unserer Studie beobachtet werden. Es ist abschließend festzustellen, dass sowohl RI als auch PI allein für eine ausreichend sichere Differenzierung von malignen Lymphknotenveränderungen nicht ausreichen, jedoch einen Hinweis auf die Dignität geben können (Brnic und Hebrang 2003).

5.4.3 Perfusionsgeschwindigkeiten EDV/PSV vor und nach Kontrastmittelgabe

In der vorliegenden Studie ergab sich keine statistische Signifikanz für EDV und PSV sowohl vor als auch nach KM-Gabe.

Durch die übermäßige Signalverstärkung und Aliasing ist es nach KM-Gabe schwieriger, ein geeignetes Gefäß für die Messung von EDV und PSV zu finden. Die Abgrenzung zum umgebenden Gewebe wird dadurch wesentlich erschwert. Auch eine Erhöhung des Auflagedrucks des Schallkopfes oder Bewegungen des untersuchten Patienten führen zu störenden Artefakten, die Untersuchungen unmöglich machen. Dies könnte die mitunter stark voneinander abweichenden Messwerte erklären.

In der Literatur wird der Cut off für die PSV bei $25 \pm 11,7$ cm/s für maligne LK und 24 ± 16 cm/s für benigne LK-Veränderungen festgelegt. Es wurde jedoch festgestellt, dass die Unterscheidung der PSV von malignen und benignen LK keine statistische Signifikanz aufweist (Brnic und Hebrang 2003, Choi et al. 1995).

Die mittlere EDV für maligne LK betrug in derselben Studie $2 \pm 6,7$ cm/s und $10 \pm 9,5$ cm/s bei den durch benigne Prozesse veränderten LK. Die EDV erwies sich hierbei als statistisch signifikant (Choi et al. 1995). In einer anderen Studie wurde der mittlere EDV maligner LK bei $3,67 \pm 2,84$ cm/s festgelegt (Brnic und Hebrang 2003). Der mittlere PSV maligner LK liegt hier bei $16,46 \pm 6,16$ cm/s. Brnic legte den Cut off für maligne LK bei einem EDV $> 0,1$ cm/s fest. Hohe EDV (> 9 cm/s) wurden kaum bei malignen LK-Veränderungen gemessen, so dass Brnic postuliert, dass ein sehr geringer EDV (< 1 cm/s) ein Zeichen für Malignität darstellt (Brnic 2004).

Die o. g. Cut-off-Werte für den EDV korrelieren mit dem in der vorliegenden Studie festgelegten Wert. Es ist jedoch anzumerken, dass, je nachdem wie der Gefäßanschnitt durch die Stellung des Schallkopfes zur Hautoberfläche erfolgt, das Messergebnis unterschiedlich ausfällt. Eine Winkelkorrektur kann das Ergebnis verbessern, aber es werden trotzdem, wie an den vorliegenden Ergebnissen nachvollziehbar ist, kaum statistisch signifikante Messwerte ermittelt.

Der praktische diagnostische Nutzwert von EDV und PSV ist daher als eher gering anzusehen (Ahuja und Ying 2003).

5.5 Microvascular Imaging

Von insgesamt 52 untersuchten LK konnten 32 mithilfe des MVI dargestellt werden. Aufgrund von Artefakten war bei den 20 übrigen LK kein MVI-Loop darstellbar.

Nur bei 16 der 32 darstellbaren LK waren artefaktfreie Perfusionsmuster zu erkennen. Es ist in der vorliegenden Studie festzustellen, dass dieses Untersuchungsverfahren nur selten störungsfrei und mit akzeptablen Ergebnissen durchzuführen ist.

Die größte Schwierigkeit neben der ausgeprägten Neigung zu Artefakten stellte die Differenzierung der der Studie zugrunde liegenden Perfusionsmuster von Tschammler et al. dar (Tschammler et al. 1996). Perfusionsmuster 1 und 8 stellten sich als die einzigen gut differenzierbaren Perfusionsmuster heraus.

Durch keinen der MVI-Loops konnten zusätzliche entscheidende Informationen über die Lymphknotenperfusion gewonnen werden. Die Anwendung des MVI erwies sich in unserer Studie als äußerst unhandlich. Das Verfahren ist höchst anfällig für die Bildung von Artefakten. Die Artefaktanfälligkeit ist hierbei als noch höher einzuschätzen als die Anwendung von power doppler mode mit Kontrastmittel.

Nachdem der MVI-Modus gestartet wurde, darf der Schallkopf in seiner Lage und seinem Auflagedruck nicht mehr verändert werden. Kleinste Bewegungen des Untersuchers oder des Patienten führen zu genannten Artefakten und damit zur Nichtauswertbarkeit des gesamten MVI-Loops. Wie bereits bei Kontrastmittelgabe beschrieben, stellt dies eine hohe Belastung für die zu untersuchenden Patienten dar.

Weitere Studien für das Verfahren liegen nicht vor. Insgesamt ist jedoch festzuhalten, dass sich das Verfahren in unserer Studie nicht bewährt hat. Zeitlicher materieller Aufwand und Kosten stehen in keiner Relation zum diagnostischen Nutzen.

5.6 Limitationen der Studie

Aufgrund organisatorischer Umstände war es nicht möglich, eine größere Anzahl an Patienten in die Studie einzubringen, was für die statistische Auswertung der Studie sicherlich von Nachteil ist. Kinder und Jugendliche wurden aufgrund der fehlenden Zulassung des Kontrastmittels aus der Studie ausgeschlossen.

Von den ursprünglich untersuchten Patienten wurden leider einige Lymphknotenbefunde nicht histologisch analysiert, so dass diese ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Wenn mehrere Lymphknoten bei einem Patienten untersucht wurden, wurde dies topographisch im Untersuchungsbogen eingezeichnet. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in einzelnen Fällen andere Lymphknoten als die sonographisch untersuchten histologisch gesichert wurden. Zudem wurden die einzelnen histologischen Entitäten nicht zusätzlich unterschieden, sondern jeweils zu den Gruppen „maligne“ und „benigne“ zusammengefasst. Zur Unterscheidung einzelner histologischer Entitäten wird eine wesentlich höhere Anzahl an Patienten als in der vorliegenden Studie benötigt, um zu aussagefähigen Ergebnissen zu gelangen.

Die Erfassung der bildmorphologischen und dynamischen Parameter erfolgte im Konsensus von 2 Untersuchern, jedoch ungeblindet gegen die Anamnese und die übrigen sonographischen Charakteristika. Die diagnostische Aussagefähigkeit insbesondere der sonographischen B-Bild-Kriterien hängt jedoch sehr stark vom Untersucher, der verfügbaren Frequenz des Ultraschallschallkopfes und der Compliance des Patienten ab.

Um das MVI-Verfahren anzuwenden, musste auf einen anderen Schallkopf gewechselt werden, da das Verfahren für den 5-12-MHz-Schallkopf aus technischen Gründen nicht anwendbar war. Dies brachte eine Störung des Untersuchungsablaufs mit sich. Einmal auf das MVI-Programm umgeschaltet, ließ sich dieses während der MVI-Untersuchung nicht wieder in den B-Bild-Modus zurückwechseln. Es stellte sich hier als sehr wichtig heraus, den Schallkopf in der zuvor im B-Bild eingestellten Ebene ruhig zu halten, da es sonst nicht mehr möglich war, den Lymphknoten im MVI-Loop darzustellen. Die Compliance des Patienten (beispielsweise in Hinsicht auf Bewegungsartefakte durch Drehen des Halses oder Schlucken) war während dieses Untersuchungsschrittes ebenfalls enorm wichtig, um nicht in der Schnittbildebene zu verrutschen.

Entsprechend dem Studiendesign wurde eine geplante oder bereits erfolgte histologische Sicherung der Lymphknoten als Goldstandard vorgegeben und damit wurden im Mittel eher auffällige vergrößerte Lymphknoten untersucht. Dies spiegelt nicht die normale Verteilung der Lymphknoten in der alltäglichen Diagnostik wieder.

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer der Patienten pro Lymphknoten von weit über einer Stunde inklusive der Nachbearbeitungszeit der erforderlichen Parameter ist im Alltag nicht umsetzbar. Die Vaskularisationsanalyse insbesondere des Anflutungsverhaltens kann pro Kontrastmittelgabe nur für einen Lymphknoten untersucht werden. Dies gilt insbesondere für das MVI.

Es handelt sich zudem sowohl beim power doppler mode und color doppler mode als auch beim MVI um 2-dimensionale bildgebende Verfahren. Durch eine 3-dimensionale Darstellung könnte die Vaskularisationsverteilung besser beurteilt werden.

6 Schlussfolgerung

Die sonographische Beurteilung ist eine der wesentlichsten bildgebenden Methoden zur Bestimmung der Entität von Lymphknoten. Sie ist aus dem diagnostischen Alltag nicht wegzudenken. Hierbei sollten besonders die nachfolgenden Parameter der morphologischen und dynamischen Charakterisierung berücksichtigt werden. Als sinnvoll für die Diskriminierung zwischen benignen und malignen Lymphknotenveränderungen haben sich in der vorliegenden Studie bei den B-Mode-Zeichen die Darstellbarkeit eines Hiluszeichens bei benignen Lymphknoten und das Auftreten von intranodalen Nekrosen, Verbackungen sowie ein S:L-Index $> 0,48$ bei malignen Lymphknoten erwiesen. Bei den Perfusionsmustern erwiesen sich unabhängig von der Kontrastmittelgabe die Muster Typ 1 nach Tschammler (rein hiläre Perfusion) für Benignität und Typ 8 nach Tschammler (periphere, kapsuläre Perfusion) für Malignität als sinnvoll. Der power mode stellt mehr und kräftigere Flusssignale dar, ist allerdings aufgrund der höheren Sensibilität wesentlich störanfälliger. Auf seine Anwendung sollte dann zurückgegriffen werden, wenn im color mode keine oder für Messungen nur unbefriedigende Perfusionssignale dargestellt werden können. Die Gabe von Kontrastmittel erscheint dann nutzbringend, wenn ohne KM-Gabe kein Flusssignal darstellbar ist. Besonders im empfindlicheren power mode führt die Gabe von Kontrastmittel häufig zu Artefakten, die die Auswertung unmöglich machen. RI und PI stellen eine Ergänzung zur Diskriminierung der Lymphknoten dar, sollten jedoch immer gemeinsam im Kontext mit den B-Mode-Kriterien zur Beurteilung der Lymphknoten herangezogen werden. Grundsätzlich sind ein hoher RI ($> 0,7$) und PI ($> 1,5$) als Hinweis für Malignität der Lymphknotenveränderung zu sehen. Ebenfalls sollten auch EDV und PSV nur gemeinsam mit den B-Mode-Kriterien und den Widerstandsindices (RI, PI) verwendet werden, da die Messungen sehr stör anfällig sind. Während der PSV eher keine Aussage zur Diskriminierung beizutragen scheint, scheint ein niedriger EDV ($< 0,1$ cm/s) ein Hinweis für Malignität zu sein.

Das Microvascular Imaging vermag der Diskriminierung der LK-Veränderungen keine neuen Erkenntnisse hinzuzufügen. Es ist zudem zu zeitaufwendig und stör anfällig.

Die Sonographie kann nur hinweisgebend sein und eignet sich damit beispielsweise zur Verlaufskontrolle bei gesicherten Karzinomen nach Operationen oder Chemo-/Strahlentherapie. Goldstandard bleibt in unklaren Fällen trotz wesentlichen technischen Verbesserungen des Ultraschalls immer noch die histologische Verifikation.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

Abel, Ulrich: Bewertung diagnostischer Tests. 1993. Erste Aufl. Stuttgart: Hippokrates Verlag.

Adibelli ZH, Unal G, Gül E, Uslu F, Koçak U, Abali Y. 1998. Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes: value of B-mode and color Doppler sonography. Eur J Radiol, 10(28/3):230-234.

Anzai Y, Blackwell KE, Hirschowitz SL, Rogers JW, Sato Y, Yuh WT, Runge VM, Morris MR, McLachlan SJ, Lufkin RB. 1994. Initial clinical experience with dextran-coated supermagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer. Radiology, 192(3):709-715.

Ahuja AT, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C. 1995. Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. Clin Radiol, 50(4):229-231.

Ahuja A, Ying M, Leung SF, Metreweli C. 1996. The sonographic appearance and significance of cervical metastatic nodes following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Clin Radiol 51(10):698-701.

Ahuja A, Ying M, King W, Metreweli C. 1997. A practical approach to ultrasound of cervical lymph nodes. J Laryngol Otol, 111(3):245-256.

Ahuja A, Ying M. 2000. Grey-scale sonography in assessment of cervical lymphadenopathy: review of sonographic appearances and features that may help a beginner. Br J Oral Maxillofac Surg, 38(5):451-459.

Ahuja A, Ying M, King A, Yuen HY. 2001. Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. J Ultrasound Med, 20(9):987-992; quiz 994.

Ahuja AT, Ying M, Ho SS, Metreweli C. 2001. Distribution of intranodal vessels in differentiating benign from metastatic neck nodes. Clin Radiol, 56(3):197-201.

Ahuja A, Ying M, King A, Yuen HY. 2001. Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. *J Ultrasound Med*, 20(9):987-992; quiz 994-995.

Ahuja A, Ying M, Yuen YH, Metreweli C. 2001. Power Doppler sonography to differentiate tuberculous cervical lymphadenopathy from nasopharyngeal carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(4):735-740.

Ahuja A, Ying M. 2002. An overview of neck node sonography. *Invest Radiol*, 37(6):333-342.

Ahuja A, Ying M. 2003. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound Med Biol*, 29(3):353-359.

Ahuja A, Ying M. 2003. Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. *Clin Radiol*, 58(5):359-366.

Ahuja AT, Ying M. 2005. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol*, 184(5):1691-1699.

Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, Wong KT. 2008. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 25(8):48-56.

Akoğlu E, Dutipek M, Bekiş R, Değirmenci B, Ada E, Güneri A. 2005. Assessment of cervical lymph node metastasis with different imaging methods in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol*, 34(6):384-394.

Ariji Y, Kimura Y, Hayashi N, Onitsuka T, Yonetsu K, Hayashi K, Ariji E, Kobayashi T, Nakamura T. 1998. Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19(2):303-307.

Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJ, Klemi PJ, Grénman R. 1997. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Eur J Radiol*, 25(2):152-161.

Benzel W, Zenk J, Iro H. 1995. Farbdopplersonographische Untersuchungen von Parotistumoren. *HNO*, 43:25-30.

Biersack HJ, Grünwald F. 2004. Verfahren zur spezifischen Tumordarstellung in der nuklearmedizinischen Diagnostik: Lymphabflussszintigraphie. *Nuklearmed. Diagnostik 3 Spezifische Tumordarstellung nuklmeddiag 18 jpg., 2004htm.*

Binder M, Kittler H, Steiner A, Dorffner R, Wolff K, Pehamberger H. 1997. Lymph node sonography versus palpation for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer*, 33(11):1805-1808.

Böcker (Hrsg.), Denk (Hrsg.), Heitz (Hrsg.). 2004. Pathologie. Zweite Aufl. München, Jena: Urban und Fischer Verlag.

Brnić Z, Hebrang A. 2003. Usefulness of Doppler waveform analysis in differential diagnosis of cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol*, 13(1):175-180.

Brnić Z. 2004. Doppler ultrasonography of superficial lymph nodes. *Lijec Vjesn*, 126(7-8):185-193.

Braun B, Günther R, Schwerek WB (Hrsg.). 1996. Zweite Aufl. *Ultraschalldiagnostik: Lehrbuch und Atlas*. München, Landsberg, Zürich: Ecomed.

Bruneton JN, Normand F, Balu-Maestro C, Kerboul P, Santini N, Thyss A, Schneider M. 1987. Lymphomatous superficial lymph nodes: US detection. *Radiology*, 165(1):233-235.

Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY. 1994. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med*, 13(2):87-90.

Bühl und Zöfel. 2002. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows SPSS 11. München: Verlag Pearson Studium.

Chan JM, Shin LK, Jeffrey RB. 2007. Ultrasonography of abnormal neck lymph nodes. *Ultrasound Q*, 23(1):47-54.

Chang DB, Yuan A, Yu CJ, Luh KT, Kuo SH, Yang PC. 1994. Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes with color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 162(4):965-968.

Chikui T, Yonetsu K, Nakamura T. 2000. Multivariate feature analysis of sonographic findings of metastatic cervical lymph nodes: contribution of blood flow features revealed by power Doppler sonography for predicting metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(3):561-567.

Choi MY, Lee JW, Jang KJ. 1995. Distinction between benign and malignant causes of cervical, axillary, and inguinal lymphadenopathy: value of Doppler spectral waveform analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 165(4):981-984.

Choi SH, Han MH, Moon WK, Son KR, Won JK, Kim JH, Kwon BJ, Na DG, Weinmann HJ, Chang KH. 2006. Cervical lymph node metastases: MR imaging of gadofluorine M and monocrySTALLine iron oxide nanoparticle-47 in a rabbit model of head and neck cancer. *Radiology*, 241(3):753-762. Epub 2006 Oct 10. Erratum in: *Radiology*, 2007, 242(3):950.

Dangore SB, Degwekar SS, Bhowate RR. 2008. Evaluation of the efficacy of colour Doppler ultrasound in diagnosis of cervical lymphadenopathy. *Dentomaxillofac Radiol*, 37(4):205-212.

DePeña CA, Van Tassel P, Lee YY. 1990. Lymphoma of the head and neck. *Radiol Clin North Am*, 28(4):723-743.

Dittmann H, Sökler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, Bares R, Claussen CD, Kanz L, Bokemeyer C. 2001. Comparison of FDH-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's Lymphoma. *Onkology Reports*, 8:1393-1399.

Dragoni F, Cartoni C, Pescarmona E, Chiarotti F, Puopolo M, Orsi E, Pignoloni P, De Gregoris C, Mandelli F. 1999. The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy: results of multivariate analysis. *Cancer*, 85(11):2485-2490.

Ekşioğlu AS, Ozdemir A, Ozdemir H. 2003. Differential diagnosis of axillary lymph nodes: Usefulness of gray-scale and color-power doppler sonography. *Tani Girisim Radyol*, 9(4):445-451.

Evans RM, Ahuja A, Metreweli C. 1993. The linear echogenic hilus in cervical lymphadenopathy - a sign of benignity or malignancy? *Clin Radiol*, 47(4):262-264.

Ferrari FS, Cozza S, Guazzi G, Della Sala L, Leoncini L, Lazzi S, Stefani P. 1997. Role of Doppler color in the differential diagnosis of benign and malignant adenopathies. *Radiol Med (Torino)*, 93(3):242-245.

Fischer M. 1990. *Doppler-Sonographie und Dopplerfrequenzspektrumanalyse extrakranieller Hirngefäße*. Zweite Aufl. München, Berlin, Baltimore: Schwarzenberg.

Foley WD. 1991. *Color Doppler flow imaging*. Zweite Aufl. Boston, London, Singapore: Andover Medical Publishers, 2-127.

Gooding GA. 1993. Malignant carotid invasion: sonographic diagnosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 55(5):263-272.

Haberal I, Celik H, Göçmen H, Akmansu H, Yörük M, Ozeri C. 2004. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 130(2):197-201.

Hajek PC, Salomonowitz E, Turk R, Tscholakoff D, Kumpan W, Czembirek H. 1986. Lymph nodes of the neck: evaluation with US. *Radiology*, 158(3):739-742.

Harisinghani MG, Saini S, Weissleder R, Hahn PF, Yantiss RK, Tempany C, Wood BJ, Mueller PR. 1999. MR lymphangiography using ultrasmall superparamagnetic iron oxide in patients with primary abdominal and pelvic malignancies: radiographic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 172(5):1347-1351.

Helmbold P, Marsch WC, Bormann G. 2003. Untersuchungsverfahren und Praxis des Lymphknotenstagings bei malignen Hauterkrankungen. *LymphForsch*, 7(2):72-76.

Ho SS, Ahuja AT, Kew J, Metreweli C. 2000. Differentiation of lymphadenopathy in different forms of carcinoma with Doppler sonography. *Clin Radiol*, 55(8):627-631

Hrazdira I, Krupová M, Kyselová H. 2005. Possibilities of ultrasonographic differentiation of neck and axillary lymphadenopathy *Vnitr Lek*, 51(12):1371-1374.

Ishii J, Amagasa T, Tachibana T, Shinozuka K, Shioda S. 1989. Ultrasonic evaluation of cervical lymph node metastasis of squamous cell carcinoma in oral cavity. *Bull Tokyo Med Dent Univ*, 36(4):63-67.

Issing PR, Kettling T, Kempf HG, Heermann R, Lenarz T. 1999. Ultrasound evaluation of characteristics of cervical lymph nodes with special reference to color Doppler ultrasound. A contribution to differentiating reactive from metastatic lymph node involvement in the neck. *Laryngorhinootologie*, 78(10):566-572.

Issing PR. 1999. Possibilities and limits of Doppler ultrasound in the area of the head-neck HNO, 47(1):6-13.

Kappert J. 1999. Zur Relevanz klinischer und bildgebender Verfahren in der Tumornachsorge von Patienten mit einem Hypopharynx- oder Larynxkarzinom [Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg, www.sub.uni-hamburg.de.

Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. 2008. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid*, 18(4):411-418.

Koch T, Vollrath M, Reimer P, Milbarth H. 1989. Die Relevanz der sonographischen Lymphknotendiagnostik bei Tumoren des Kopf- und Halsbereiches. *HNO*, 37:144-147.

Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. 2006. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med*, 25(12):1531-7; quiz 1538-1540.

Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M. 2007. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(9):3590-3594.

Lee KC, Moon WK, Chung JW, Choi SH, Cho N, Cha JH, Lee EH, Kim SM, Kim HS, Han MH, Chang KH. 2007. Assessment of lymph node metastases by contrast-enhanced MR imaging in a head and neck cancer model. *Korean J Radiol*, 8(1):9-14.

Leicher-Düber A, Bleier R, Düber C, Thelen M. 1990. Cervical lymph node metastases: a histologically controlled comparison of palpation, sonography and computed tomography. *Rofo*, 153(5):575-579.

Leicher-Düber A, Bleier R, Düber C, Thelen M. 1991. Regional lymph node metastases in malignant tumors of the head and neck: value of diagnostic procedures. *Laryngorhinootologie*, 70(1):27-31.

Leuwer R, Westhofen M, Henke RP. 1996. Was leistet die farbkodierte Duplexsonographie in der Diagnostik von Kopf- und Halstumoren? *Laryngorhinootologie*, 75:95-99.

Ludwig A, Moritz JD, Kirchhoff L, Vollheim T, Wiese KG. 1998. New perspectives in head and neck sonography by signal-enhanced color Doppler sonography. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 2 Suppl 1:S163-167.

Mack MG, Rieger J, Baghi M, Bisdas S, Vogl TJ. 2008. Cervical lymph nodes. *Eur J Radiol*, [Epub ahead of print]

Magarelli N, Guglielmi G, Savastano M, Toro V, Sborgia M, Fioritoni G, Mattei PA, Steinbach L, Bonomo L. 2004. Superficial inflammatory and primary neoplastic lymphadenopathy: diagnostic accuracy of power-doppler sonography. *Eur J Radiol*, 52(3):257-263.

Mann W, Welkoborsky HJ, Maurer J. 1997. *Kompendium Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich*. Erste Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.

Marshall M. 1984. *Kompendium Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich*. Dritte Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.

Mäurer J, Willam C, Steinkamp HJ, Knollmann FD, Felix R. 1996. Keratinization and necrosis. Morphologic aspects of lymphatic metastases in ultrasound. *Invest Radiol*, 31(9):545-549.

Mäurer J, Willam C, Schroeder R, Hidajad N, Hell B, Bier J, Weber S, Felix R. 1997. Evaluation of metastases and reactive lymph nodes in Doppler sonography using an ultrasound contrast enhancer. *Invest Radiol*, 32(8):441-446.

Mäurer J, Schröder RJ, Willam K, Hidajat N, Gutberlet M, Hell B, Weber S, Felix R. 1999. Diagnostic value of signal-enhanced color Doppler sonography in reactively enlarged lymph nodes. *Radiologe*, 39(1):74-80.

Maurer J, Welkoborsky HJ, Mann W. 1997. Neueste Entwicklungen in der Ultraschall Diagnostik: Sonographische Untersuchung zur Beurteilung von Tumoren mit möglicher Gefäßbeteiligung, von Gesichteweichteilen und knöchernen Strukturen des Gesichtes. Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

Mikami Y, Kamata S, Kawabata K, Nigauri T, Hoki K, Mitani H, Beppu T. 2000. Ultrasonographic evaluation of metastatic cervical lymph nodes in head and neck cancers. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 103(7):812-820.

Mielchen L. 2005. Evaluation von mediastinalen und hilären Lymphknoten mit der Multidetektor-Spiral-CT. [Dissertation] München: LMU, Institut für klinische Radiologie.

Moritz JD, Ludwig A, Oestmann JW. 2000. Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors. AJR Am J Roentgenol, 174(5):1279-1284. Comment in: AJR Am J Roentgenol, 175(6):1749.

Na DG, Lim HK, Byun HS, Kim HD, Ko YH, Baek JH. 1997. Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol, 168(5):1311-1316.

Niederhagen B, Leipner N, Berge S, von Lindern JJ, Appel T. 2000. Stellenwert von Computertomographie und Magnetresonanztomographie bei der Diagnostik von Malignomen der Mundhöhle und des Oropharynx. Mund Kiefer Gesichts Chir, 4:217-221.

Olsen WL, Jeffrey RB Jr, Sooy CD, Lynch MA, Dillon WP. 1988. Lesions of the head and neck in patients with AIDS: CT and MR findings. AJR Am J Roentgenol, 151(4):785-790.

Papakonstantinou O, Bakantaki A, Paspalaki P, Charoulakis N, Gourtsoyiannis N. 2001. High-resolution and color Doppler ultrasonography of cervical lymphadenopathy in children. *Acta Radiol*, 42(5):470-476.

Pombo F, Rodríguez E, Mato J, Pérez-Fontán J, Rivera E, Valvuen L. 1992. Patterns of contrast enhancement of tuberculous lymph nodes demonstrated by computed tomography. *Clin Radiol*, 46(1):13-17.

Richter, Manual Philips Ultraschall, 2003.

Rottey S, Petrovic M, Bauters W, Mervillie K, Vanherreweghe E, Bonte K, Van Belle S, Vermeersch H. 2006. Evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: a comparative study between palpation, ultrasonography, ultrasound-guided fine needle aspiration cytology and computed tomography. *Acta Clin Belg*, 61(5):236-241.

Rubaltelli L, Proto E, Salmaso R, Bortoletto P, Candiani F, Cagol P. 1990. Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 155(6):1241-1244.

Sato N, Kawabe R, Fujita K, Omura S. 1998. Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy with intranodal color Doppler flow signals in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 86(4):482-488.

Schmelzeisen R, Reimer P. 1991. Diagnostische Möglichkeiten der farbkodierten Doppler-Sonographie bei Raumforderungen im Kopf-Hals-Bereich. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilk*, 79:671-674.

Schmid-Wendtner MH, Partscht K, Korting HC, Volkenandt M. 2002. Improved differentiation of benign and malignant lymphadenopathy in patients with cutaneous melanoma by contrast-enhanced color Doppler sonography. *Arch Dermatol*, 138(4):491-497.

Schmid-Wendtner MH, Dill-Müller D, Baumert J, Wagner A, Eberle J, Tilgen W, Plewig G. 2004. Lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma: improvements in diagnosis by signal-enhanced color Doppler sonography. *Melanoma Res*, 14(4):269-276.

Schneider M. 1999. SonoVue, a new ultrasound contrast agent. *Eur Radiol*, 9 Suppl 3:S347-348.

Schneider M. 1999. Characteristics of SonoVue trade mark. *Echocardiography*, 16(7, Pt 2):743-746.

Schroeder RJ, Maeurer J, Gath HJ, Willam C, Hidajat N. 1999. Vascularization of reactively enlarged lymph nodes analyzed by color duplex sonography. *J Oral Maxillofac Surg*, 57(9):1090-1095.

Schröder RJ, Rost B, Hidajat N, Rademaker J, Felix R, Mäurer J. 2002. Value of contrast-enhanced ultrasound vs. CT and MRI in palpable enlarged lymph nodes of the head and neck. *Rofo*, 174(9):1099-1106.

Schulte-Altedorneburg G, Demharter J, Linné R, Droste DW, Bohndorf K, Bücklein W. 2003. Does ultrasound contrast agent improve the diagnostic value of colour and power Doppler sonography in superficial lymph node enlargement? *Eur J Radiol*, 48(3):252-257.

Shirakawa T, Miyamoto Y, Yamagishi J, Fukuda K, Tada S. 2001. Color/power Doppler sonographic differential diagnosis of superficial lymphadenopathy: metastasis, malignant lymphoma, and benign process. *J Ultrasound Med*, 20(5):525-532.

Shozushima M, Suzuki M, Nakasima T, Yanagisawa Y, Sakamaki K, Takeda Y. 1990. Ultrasound diagnosis of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Dentomaxillofac Radiol*, 19(4):165-170.

Sievers KW. 1997. Diagnostik und Einstufung maligner Lymphome durch die schnittbildgebenden Verfahren CT/MRT. *Onkologie*, 3:174-179.

Solbiati L, Rizzato G, Bellotti E, Montali G, Cioffi V, Croce F. 1988. High resolution sonography of cervical lymph nodes in head and neck cancer: criteria for differentiation of reactive versus malignant nodes. *Radiology*, 169 (Suppl. P) 113.

Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. 1992. Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am*, 30(5):941-954.

Som PM. 1987. Lymph nodes of the neck. *Radiology*, 165(3):593-600.

Som PM. 1992. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*, 158(5):961-969.

Steinkamp HJ, Heim T, Schubeus P, Schörner W, Felix R. 1992. The magnetic resonance tomographic differential diagnosis between reactively enlarged lymph nodes and cervical lymph node metastases. *Rofo*, 157(4):406-413.

Steinkamp HJ, Knöbber D, Schedel H, Mäurer J, Felix R. 1993. Palpation and sonography in after-care of head-neck tumor patients: comparison of ultrasound tumor entity parameters. *Laryngorhinootologie*, 72(9):431-438.

Steinkamp HJ, Rausch M, Mäurer J, Hosten N, Schedel H, Langer R, Felix R. 1994. Color-coded duplex sonography in the differential diagnosis of cervical lymph node enlargements. *Rofo*, 161(3):226-232.

Steinkamp HJ, Mäurer J, Cornehl M, Knöbber D, Hettwer H, Felix R. 1994. Recurrent cervical lymphadenopathy: differential diagnosis with color-duplex sonography. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 251(7):404-409.

Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R. 1995. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol*, 68(807):266-270.

Steinkamp HJ, Mueffelman M, Böck JC, Thiel T, Kenzel P, Felix R. 1998. Differential diagnosis of lymph node lesions: a semiquantitative approach with colour Doppler ultrasound. *Br J Radiol*, 71(848):828-833.

Steinkamp HJ, Teichgräber UK, Mueffelmann M, Hosten N, Kenzel P, Felix R. 1999. Differential diagnosis of lymph node lesions. A semiquantitative approach with power Doppler sonography. *Invest Radiol*, 34(8):509-515.

Steinkamp HJ, Wissgott C, Rademaker J, Felix R. 2002. Current status of power Doppler and color Doppler sonography in the differential diagnosis of lymph node lesions. *Eur Radiol*, 12(7):1785-1793.

Stoeckelhuber BM, Wiesmann M, Berg SA, Tronnier M, Stoeckelhuber M, Krueger S, Gellissen J, Bergmann-Koester CU. 2006. Sonography of enlarged lymph nodes: Pathogenetic categorization using contrast enhanced power Doppler sonography. *Hautarzt*, 57(7):610-617.

Takeuchi Y, Suzuki H, Omura K, Shigehara T, Yamashita T, Okumura K, Shimada F. 1999. Differential diagnosis of cervical lymph nodes in head and neck cancer by ultrasonography. *Auris Nasus Larynx*, 26(3):331-336.

Tschammler A, Gunzer U, Reinhart E, Höhmann D, Feller AC, Müller W, Lackner K. 1991. The diagnostic assessment of enlarged lymph nodes by the qualitative and semiquantitative evaluation of lymph node perfusion with color-coded duplex sonography. *Rofo*, 154(4):414-418.

Tschammler A, Knitter J, Wittenberg G, Krahe T, Hahn D. 1995. Quantification of lymph node perfusion using color duplex ultrasonography. *Rofo*, 163(3):203-209.

Tschammler A, Wirkner H, Ott G, Hahn D. 1996. Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy. *Eur Radiol*, 6(4):473-480.

Tschammler A, Ott G, Schang T, Seelbach-Goebel B, Schwager K, Hahn D. 1998. Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease - color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture. *Radiology*, 208(1):117-123.

Tschammler A, Hahn D. 1999. Multivariate analysis of the adjustment of the colour duplex unit for the differential diagnosis of lymph node alterations. *Eur Radiol*, 9(7):1445-1450.

Tschammler A, Heuser B, Ott G, Schmitt S, Hahn D. 2000. Pathological angioarchitecture in lymph nodes: underlying histopathologic findings. *Ultrasound Med Biol*, 26(7):1089-1097.

Tschammler A, Beer M, Hahn D. 2002. Differential diagnosis of lymphadenopathy: power Doppler vs color Doppler sonography. *Eur Radiol*, 12(7):1794-1799.

van den Brekel MWM, Stel HV, Castelijns JA, et al. 1990. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology*, 177:379-384

van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. 1998. The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastasis: how reliable is it? *AJNR Am J Neuroradiol*. 19(4):695-700. Comment in: *AJNR Am J Neuroradiol*, 19(4):796-797.

van den Brekel MW. 2000. Lymph node metastases: CT and MRI. *Eur J Radiol*, 33(3):230-238.

van Overhagen H, Brakel K, Heijenbrok MW, van Kasteren JH, van de Moosdijk CN, Roldaan AC, van Gils AP, Hansen BE. 2004. Metastases in supraclavicular lymph nodes in lung cancer: assessment with palpation, US, and CT. *Radiology*, 232(1):75-80.

Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. 1992. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology*, 183(1):215-220.

Vassallo P, Edel G, Roos N, Naguib A, Peters PE. 1993. In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes. A sonographic-pathologic correlation. *Invest Radiol*, 28(8):698-705.

Westhofen M, Reichel C, Nadjmi D. 1994. Die farbkodierte Duplexsonographie der Halslymphknoten. *Otorhinolaryngologia Nova*, 4:285-291.

Widder B. 1991. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Zweite Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

Wu CH, Chang YL, Hsu WC, Ko JY, Sheen TS, Hsieh FJ. 1998. Usefulness of Doppler spectral analysis and power Doppler sonography in the differentiation of cervical lymphadenopathies. *AJR Am J Roentgenol*, 171(2):503-509; Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*, 171(5):1428.

Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C. 1996. Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population. *J Ultrasound Med*, 15(6):431-436.

Ying M, Ahuja AT, Evans R, King W, Metreweli C. 1998. Cervical lymphadenopathy: sonographic differentiation between tuberculous nodes and nodal metastases from non-head and neck carcinomas. *J Clin Ultrasound*, 26(8):383-389.

Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C. 1999. Nodal shape (S/L) and its combination with size for assessment of cervical lymphadenopathy: which cut-off should be used? *Ultrasound Med Biol*, 25(8):1169-1175.

Ying M, Ahuja A, Brook F. 2002. Sonographic appearances of cervical lymph nodes: variations by age and sex. *J Clin Ultrasound*, 30(1):1-11.

Ying M, Ahuja A, Brook F. 2002. Repeatability of power Doppler sonography of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol*, 28(6):737-744.

Ying M, Ahuja A. 2003. Sonography of neck lymph nodes. Part I: normal lymph nodes. *Clin Radiol*, 58(5):351-358.

Ying M, Ahuja AT, Yuen HY. 2004. Grey-scale and power Doppler sonography of unusual cervical lymphadenopathy. *Ultrasound Med Biol*, 30(4):449-454.

Ying M, Ahuja A, Brook F. 2004. Accuracy of sonographic vascular features in differentiating different causes of cervical lymphadenopathy. *Ultrasound Med Biol*, 30(4):441-447.

Yonetsu K, Sumi M, Izumi M, Ohki M, Eida S, Nakamura T. 2001. Contribution of doppler sonography blood flow information to the diagnosis of metastatic cervical nodes in patients with head and neck cancer: assessment in relation to anatomic levels of the neck. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(1):163-169.

Yoshida H, Yusa H, Ueno E, Tohno E, Tsunoda-Shimizu H. 1998. Ultrasonographic evaluation of small cervical lymph nodes in head and neck cancer. *Ultrasound Med Biol*, 24(5):621-629.

Yun M, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, Cho A, Lee JD. 2005. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med*, 46(10):1582-1588.

Zenk J, Bozzato A, Steinhart H, Greess H, Iro H. 2005. Metastatic and inflammatory cervical lymph nodes as analyzed by contrast-enhanced color-coded Doppler ultrasonography: quantitative dynamic perfusion patterns and histopathologic correlation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 114(1 Pt 1):43-47.

Zenk J, Bozzato A, Hornung J, Gottwald F, Rabe C, Gill S, Iro H. 2007. Neck lymph nodes: prediction by computer-assisted contrast medium analysis? *Ultrasound Med Biol*, 33(2):246-253.

8 Anhang

8.1 Tabellarischer Lebenslauf

geb. 25.12.1980 in Ilmenau, ledig

1987-1991	Besuch der Karl-Zink-Grundschule Ilmenau
1991-1999	Besuch des Goethe-Gymnasiums Ilmenau mit Abschluss des Abiturs
1999-2005	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
11/2005	Approbation als Ärztin
12/2005-03/2006	Assistenzärztin für Allgemeine/Viszerale Chirurgie SRH Klinikum Suhl
04/2006-10/2007	Assistenzärztin für Allgemeine/Viszerale Chirurgie und Unfallchirurgie im Südharzkrankenhaus Nordhausen
Seit 11/2007	Assistenzärztin für Kinder- und Jugendpsychiatrie Asklepios Fachklinikum Stadtroda
Seit 03/2008	Beginn der Zusatzausbildung Kinder- und Jugendlichenpsychotherapie in Erfurt

8.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Patienten und bei PD Dr. Ansgar Malich für seine kompetente, menschliche und geduldige Betreuung ganz herzlich bedanken.

Ebenso danke ich meinen Eltern Dr.-Ing. Reinhard Mahlendorf, Martina Mahlendorf sowie meinem Bruder Wilhelm Mahlendorf. Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung gilt mein Dank Frau Dr. Hemmelmann.

Weiterhin bin ich meinen Freunden für ihre liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen und speziell für das vergangene Jahr dankbar.

Besonders genannt seien hier das „Trio infernale“, Frau Sabine Gayde, Frau Dr. med. Queenie Hartung, Frau Nadine Palitzsch, Frau Dr. med. dent. Mareike Kasper, Frau Dipl.-Psych. Katharina Pflugbeil, Frau Dr. med. Beatrice Penna, Schwester Maria Luka Jünemann, Frau Dr. med. Romy Bornemann, Herrn Tobias Schwieger, Frau Frauke Varosi, Frau Dr. med. Susanne Blume, Frau Dr. Karin Kaufmann, Herrn Dipl.-Psych. Thomas Jung sowie Familie Dietz, Frau Luise Hain und Frau Gabriele Keiner.

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Ansgar Malich, Frau Dr. Hemmelmann (Institut für Medizinische Statistik, FSU Jena), Frau Katrin Herbst (Philips),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

8.4 Untersuchungsbogen

Name:
Vorname:
Klinik:

Datum:
geb:

B-Bild:

Größe: (mm) Form:

l
b

S:L

Abgrenzbarkeit geg.
Umgebung:

Hiluszeichen:

homogen:

heterogen:

zyst. Veränderungen:

Kalzifikationen:

umgebendes Weichteil-
ödem:

hypodens:

isodens:

hyperdens:

Verbackung mit and. LK:

posterior enhancement:

Doppler: **OHNE**
KM

Gefäßmuster:

- | | |
|---|--|
| 1: hiläres Gefäß | 5: Dislokation d. Gefäße |
| 2: longitudinales Gefäß parallel
Längsachse/Hautoberfläche | 6: abweichende Gefäße
ein/mehrere zentrale G. |
| 3: periphere G. entspringend aus
Längsgefäß | 7: avaskulärer Herd |
| 4: kleine zentrale Gefäßelemente | 8: subkapsuläre Gefäße |

	RI	PI
1		
2		
3		
	PSV	EDV
1		
2		
3		

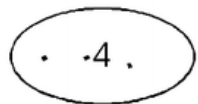
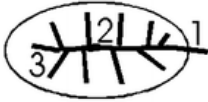
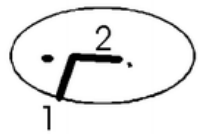
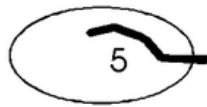
MIT KM

Gefäßmuster

1	5
2	6
3	7
4	8

	RI	PI
1		
2		
3		
	PSV	EDV
1		
2		
3		

Ohne KM



Mit KM

